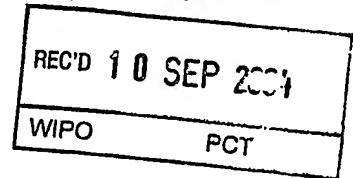


20. 8. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 2 2 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 9 8 6 3 9
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 9 8 6 3 9]

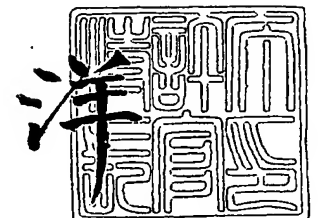
出 願 人 帝 人 ファーマ株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 2 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 P37078
【提出日】 平成15年 8月22日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61P 3/10
【発明者】
 【住所又は居所】 福岡県筑紫野市大字俗明院 3 7 7 番地の 1 福岡大学筑紫病院内
 【氏名】 浦田 秀則
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究セ
 ンター内
 【氏名】 長谷 直樹
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究セ
 ンター内
 【氏名】 土屋 直樹
【特許出願人】
 【識別番号】 000003001
 【氏名又は名称】 帝人株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100099678
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 三原 秀子
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 206048
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0203001

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常が関係する疾患の予防剤及び／又は治療剤

【請求項 2】

キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常改善剤。

【請求項 3】

耐糖能異常が関与する疾患が、糖尿病及び／又は糖尿病合併症である請求項 1 に記載の予防剤及び／又は治療剤。

【請求項 4】

耐糖能異常が関与する疾患が、糖尿病合併症である請求項 1 に記載の予防剤及び／又は治療剤。

【請求項 5】

糖尿病合併症が、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、又は肥満症である請求項 3 又は請求項 4 に記載の予防剤及び／又は治療剤。

【請求項 6】

糖尿病合併症が、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎症、腎炎、又は肥満症である請求項 3 又は請求項 4 に記載の予防剤及び／又は治療剤。

【請求項 7】

キマーゼ阻害剤が、耐糖能異常を改善する量で配合されている請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

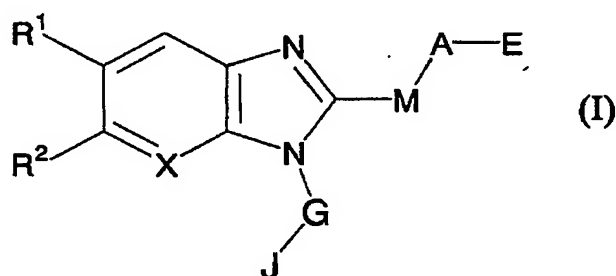
【請求項 8】

ACE 阻害剤を含有する請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【請求項 9】

キマーゼ阻害剤が下記式 (I) で表される化合物である請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【化 1】



〔式 (I) 中、 R^1 及び R^2 は、同一であっても相異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基、または R^1 及び R^2 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2-(-O-CH_2-O-)$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ 、もしくは $-CH_2CH_2CH_2-$ の場合、その炭素原子は 1 つもしくは複数の炭素数 1 ～ 4 のアルキル基で置換されていてもよい。〕を表す。

A は、置換もしくは無置換の炭素数 1 ～ 7 の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表し、途中に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^3-$ (ここで、 R^3 は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表す。) を一

つもしくは複数個含んでいてもよい。これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2～12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれAにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。;

Eは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基（ここで、 R^3 は前記定義に同じである。）を表す。;

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中に $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^3-$ （ここで、 R^3 は前記定義に同じである。これらの原子あるいは原子団が含まれる場合は、それらは直接ベンズイミダゾール環に結合することはない。）を一つもしくは複数個含んでいてもよい。かかるアルキレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2～12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれGにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキソ基である。;

Mは、単結合または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を表し、 m は0～2の整数である。;

Jは、置換もしくは無置換の、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4～10のヘテロアリール基を表す。ただし、ピリジン環は除く。かかるヘテロアリール基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2～12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれJにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、 COOR^3 基（ここで、 R^3 は前記定義に同じである。）、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。;

またJは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数4～10のアリール基（これらの基がもちうる置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{COOR}^4$ （ここで、 R^4 は水素原子または炭素数1～4のアルキル基を表す。）、直鎖、環状、もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキレン基、炭素数1～6の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基（複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2～12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれJにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。）、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基、炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルア

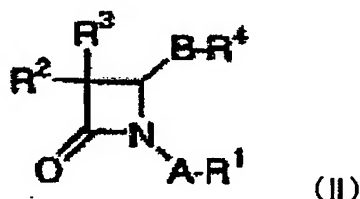
ミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。また、これらの置換基は、さらにハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基で置換されていてもよい。| を表す。;

Xは、メチン ($-CH=$) または窒素原子を表す。]

【請求項 10】

キマーゼ阻害剤が下記式 (I I) で表される化合物である請求項 1~8 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【化 2】

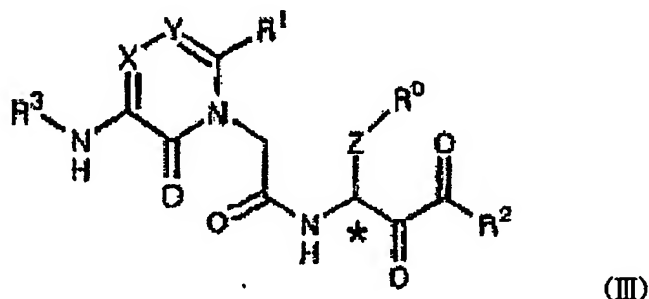


[式 (I I) 中、A は単結合、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ 、または $-SO_2-$ であり、 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニル、または置換基を有していてもよいアリールであり、A が単結合、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONH-$ または $-SO_2-$ である場合、 R^1 は水素であってもよく、 R^2 及び R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、または置換基を有していてもよいアリールであり、B は単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり、 R^4 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、または置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらに B が単結合、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ である場合、置換基を有していてもよいアシルであってもよい。]

【請求項 11】

キマーゼ阻害剤が下記式 (I I I) で表される化合物である請求項 1~8 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【化 3】



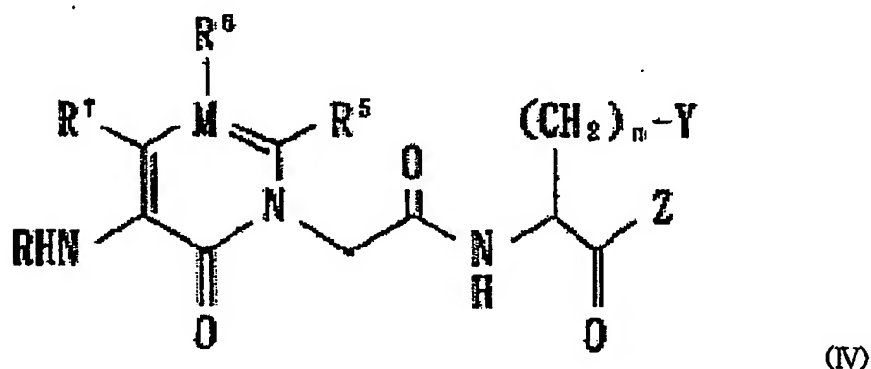
[式 (I I I) 中、 R^0 はフェニル基であり、その環上には下記に定義される基 A から選択される 1 つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある (基 A; 基 A はハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、またはハロゲン置換低級アルキル基を示す。)。 R^1 は (i) アリール、(ii) ヘテロアリール、または (iii) C1~6

の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある；または R^1 は前記(i)～(iii)の基上に、 OR^a 、 $COOR^a$ 、 $CONR^b R^c$ 、 $NR^b R^c$ 、 $NR^b CHO$ 、 $NR^b COR^a$ 、 $SO_2 OR^a$ 、 $SO_2 R^a$ 、 $CONR^b SO_2 R^a$ 、及び $P(O)(OR^a)_2$ よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある（この中で、 $R^a \sim R^c$ は独立に水素、低級アルキル、または置換低級アルキル；または $R^a \sim R^c$ は独立にアリール(C1～7)アルキル、ヘテロアリール(C1～7)アルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上、通常1ないし3個の置換基を有することがある。また置換低級アルキルは置換基としてハロゲン、ニトロ、及び水酸基から選ばれる原子または基を1ないし3個有する。）；あるいは R^1 は、前記(i)～(iii)の基上に下記に定義される環状基Gを、置換基として一つまたはそれ以上有する場合がある（環状基G；環状基Gは酸素原子または窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有しても良い。）。 R^2 は(C1～8)アルキル、アリール(C1～7)アルキル、ヘテロアリール(C1～7)アルキル、アリール、；または R^2 は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する(C1～8)アルキル；あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する(C1～8)アルキルを示す。 R^3 は水素；または R^3 は(i) $D(CH_2)_0 \sim 3 \cdot CO$ 、(ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ 、あるいは(iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ であるアシル基、；または R^3 は $D(CH_2)_0 \sim 3 \cdot SO_2$ あるいは $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ であるスルホニル基（ここで基Dは水素、C1～6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、アリール基、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシ、アミノ、低級アルコキシアミノ、ハロゲン低級アルキルアミノ、 $R^b R^c N$ 、 $R^b R^c N \cdot O$ 、 $R^a O$ 、 R^a 、 $R^a OCO$ 、 $R^b R^c NCO$ 、 $R^a SO_2 NR^b$ 、 $R^a S$ 、又は前記に定義された環状基Gを示す。また基Eは炭素数1ないし6の2価の架橋基を示す。）；または R^3 は基 $R^b R^c NCO$ で示されるウレア基；または R^3 は、 $R^b R^c N \cdot CS$ で示されるチオウレア；または R^3 は R^a である。 X 及び Y は、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、 $R^a \sim R^c$ で表される基で置換されていてもよい。 Z はポリメチレン基を示し、ポリメチレン基上の水素原子は独立に R^a 、 R^b で置換されてもよい。]

【請求項12】

キマーズ阻害剤が下記式(IV)で表される化合物である請求項1～8のいずれか1項に記載の薬剤。

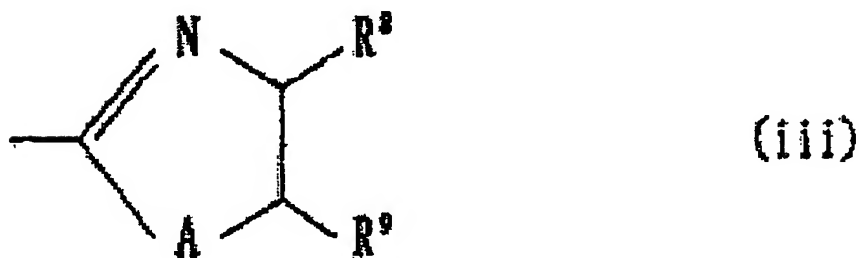
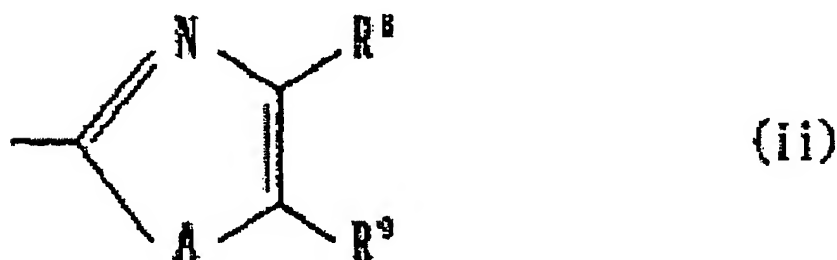
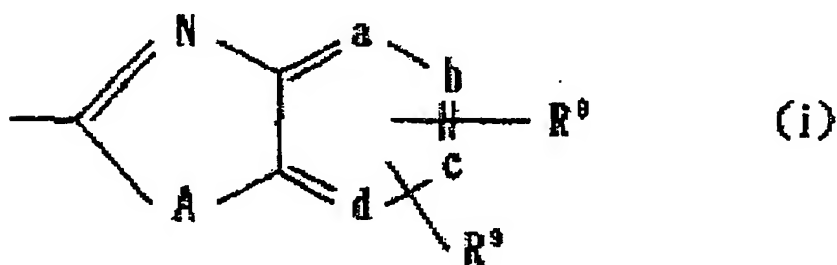
【化4】



〔式中、Rは水素原子、アルキル、 $-CHO$ 、式中、Rは水素原子、アルキル、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COR^1$ 、 $-COOR^1$ 、 $-CONHOR^1$ 、 $-CONHR^1$ 、 $-CONR^1 R^{1'}$ 、 $-CONHSO_2 R^1$ 、 $-COSR^1$ 、 $-COCOR^2$ 、 $-COCOR^2$ 、 $-CONHCOOR^2$ 、 $-COCONR^3 R^4$ 、 $-CSXR^1$ 、 $-SO_2 WR^1$ 、 $-SO_2 NR^1 R^{1'}$ 、または $-SO_2 E$ （上記式中、 R^1 、 $R^{1'}$ は、同一または異なっ

ていてもよく、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクル、またはヘテロサイクルアルキルを示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、同一または異なっているてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また $-NR^3 R^4$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、 X は単結合、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ を示し、 W は単結合、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCOO-$ 、または $-NHCONH-$ を示し、 E は水酸基またはアミノを示す。) を示し、 R^5 、 R^6 、 R^7 は、同一または異なっているてもよく、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルを示すか、または R^5 、 R^6 、 R^7 のうち 1 つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、 M は炭素原子または窒素原子を示し、但し、 M が窒素原子である場合は R^6 は存在せず、 Y はシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを示し、 Z は式 (i) 式 (ii) または式 (iii)

【化 5】



(式中、 R^8 、 R^9 は、同一または異なっているてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{10} R^{10'}$ 、 $-NHSO_2 R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONHSO_2 R^{10}$ 、または $-CONR^{10} R^{10'}$ (R^{10} 、 $R^{10'}$ は、同一または異なっているてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはトリフルオロメチルを示し、また $-NR^{10} R^{10'}$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい。) を示し、 A は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^{12}-$ (R^{12} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルを示す) を示し、 a 、 b 、 c 、 d は全て炭素原子であるか、また

はいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示す。} で表される基を示し、 n は 0 または 1 を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。]

【書類名】明細書

【発明の名称】キマーゼ阻害剤を有効成分として含有する薬剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、キマーゼ阻害剤を有効成分として含有する薬剤で、耐糖能異常が関与する疾患の予防剤及び／若しくは治療剤又は耐糖能異常改善剤に関する。

【0002】

さらに具体的には耐糖能異常が関与する疾患が、糖尿病、糖尿病合併症であって、前記糖尿病合併症が、糖尿病性腎症・網膜症・末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、又は肥満症である薬剤に関する。

【背景技術】

【0003】

糖尿病は、食前や食後の血糖値の上昇をきたす病気であり、膵臓からのインスリン分泌が著しく低下する1型糖尿病、食事摂取過多や運動不足等により、肝臓、骨格筋および脂肪組織等でのインスリン抵抗性と膵臓からのインスリン分泌不足となる2型糖尿病が知られている。2型糖尿病の患者が糖尿病患者の大半を占め、糖尿病はその合併症である糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性末梢神経障害、腎不全、動脈硬化症、高血圧等多様で重篤な疾病を誘発する。一方、糖尿病の前段階である耐糖能異常、インスリン抵抗性は遺伝的因子のほか、肥満や糖尿病、ストレス、加齢、ステロイドの長期使用等の環境因子が関与することが知られる。この耐糖能異常の段階から、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞等の冠動脈疾患の頻度が増加することから、糖尿病の発症とともに、様々な代謝異常（肥満、耐糖能異常、高血圧、高脂血症等）を合併する。

【0004】

耐糖能異常ならびに糖尿病の治療には、食事療法や運動療法に加え、血糖をコントロールする薬剤であるスルホニルウレア剤や、ビッグアニド剤、アルファグリコシダーゼ阻害剤、ペルオキシソーム増殖関連レセプターガンマのアゴニスト等の他、種々の薬剤を使用した治療が広く行われているが、いずれの治療方法も効果、患者のコンプライアンスおよび副作用等の点で、未だ満足できるものとは言い難い。事実、糖尿病患者数ならびに潜在的な糖尿病患者は近年、増加傾向を示しており、現在も有効性が高く副作用の少ない治療薬が求められている。

【0005】

アンジオテンシンIIは強い血管収縮作用や体液貯留等の生理作用を有し、血圧や体内恒常性維持に重要なレニン-アンジオテンシン系の主要な因子であることから、高血圧の原因物質として注目を集めてきた。事実、アンジオテンシンIIの産生を抑制するアンジオテンシンI変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）や、その後に開発されたアンジオテンシンIIの1型（AT1）受容体拮抗剤は、アンジオテンシンIIの作用を抑制することにより、高血圧やその他の循環器系疾患の治療薬として開発されている。

【0006】

近年、このアンジオテンシンIIがその受容体を介してインスリン抵抗性に関与するとの報告がなされた。AT1受容体拮抗剤もインスリン抵抗性改善作用を示すことから、アンジオテンシンIIのインスリン抵抗性発症への関与が示唆されるようになってきた（非特許文献1）。さらに大規模臨床試験において、ACE阻害薬であるカプトプリル（CAPPP臨床試験）、ラミプリル（HOPE試験）やAT1受容体拮抗剤であるロサルタン（非特許文献2 LIFEClinical試験）による糖尿病の新規発症抑制作用が報告明された。しかしながら2型糖尿病患者を対象としたABCD（Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial）臨床試験では、ACE阻害薬（エナラプリル）群とCa拮抗薬（ニソルジピン）群との比較において、腎症の進展防止効果に差を認めなかった等の報告もある。

【0007】

組織局所におけるアンジオテンシン I I の産生酵素としてキマーゼの関与が明らかにされつつある。キマーゼは、マストセル (mast cell) 顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与する様々な生体反応に深く関与している酵素である。キマーゼは非 ACE 経路のアンジオテンシン I I 産生に関わっていることに加え、トランスフォーミンググロースファクター- β (TGF- β) の活性化、インターロイキン- 1β (IL- 1β) の活性化、エンドセリンの活性化、マトリクスメタロプロテアーゼの活性化等種々の生理作用が報告されている。

【0008】

しかしながら、現在までに、キマーゼが存在するマスト細胞と糖代謝の関連については、知られてなく、さらにすい臓や腎臓にはマスト細胞はほとんど分布していないため、キマーゼが糖尿病の原因であるインスリン分泌に関与するとは考えられなかった。

【0009】

ヒトにおいて、ACE 依存と非 ACE 依存の主要な二つのアンジオテンシン I I 生成経路の存在が知られているが、これら 2 つの経路を同時に抑制するために、アンジオテンシン I I の 1 型受容体拮抗剤 (AT1 受容体拮抗剤) が開発されている。アンジオテンシン I I は細胞膜上のアンジオテンシン I I 受容体を介して作用することから、特に血管収縮に関わるアンジオテンシン I I 受容体である AT1 受容体の拮抗剤が開発されている (特許文献 1 ~ 特許文献 8 等多数)。これらの受容体拮抗剤の多くは既に血圧降下剤として臨床応用され、ACE 阻害剤と同等以上の効果が認められつつある。そしてこれらの受容体拮抗剤による ACE 依存及び非 ACE 依存の 2 つのアンジオテン I I を抑制することの有効性が临床上において検証されつつある。

【0010】

しかしながら、AT1 受容体拮抗剤によって循環器疾患の治療上の問題点がすべて解決されたとはいえない。事実、心不全等の心疾患においては、心血管イベントの再発や心不全の増悪による再入院等の患者の QOL (Quality of Life) を改善するものの、心不全患者の総死亡率低下そのものは ACE 阻害剤と同等であって、未だ心疾患の治療上満足のいく結果とはなっていない (ELITE II 試験、非特許文献 3; Val-HeFT 試験、非特許文献 4)。また、近年のノックアウトマウスの研究から、心臓における肥大や線維化において、アンジオテンシン I I が、アンジオテンシン I I 受容体である AT2 受容体に働いて増悪因子となり得る可能性を示唆する報告もされている (非特許文献 5, 6)。

【0011】

さらに、ACE 阻害剤は、ブラジキニン等の分解抑制を介して循環器系疾患に対する治療効果も発現すると考えられ、その効果を有さないアンジオテンシン受容体拮抗剤が、完全に ACE 阻害剤の治療効果を代替できるものではない。

【0012】

一方、キマーゼは、アンジオテンシン I I と同様に強力な血管収縮作用を有し様々な細胞に対して増殖作用を有する因子であるエンドセリンを活性化することから、アンジオテンシン I I 受容体以外の機序による循環器疾患の病態形成等に関与する可能性が考えられる。アンジオテンシン I I の受容体には主に、AT1 受容体と AT2 受容体が知られ、それぞれ異なった機能を有すると考えられている。AT1 受容体の機能が明らかにされつつある中で、AT2 受容体やそれ以外のアンジオテンシン I I 受容体サブタイプの機能に関しては不明な点が多い。したがって、臨床応用されている AT1 受容体拮抗剤が、完全にキマーゼ阻害剤の治療効果を代替できるものではない。

【0013】

【特許文献 1】特開昭 56-17073 号公報

【特許文献 2】欧州特許第 0253310 号明細書

【特許文献 3】欧州特許第 0291969 号明細書

【特許文献 4】欧州特許第 0324377 号明細書

【特許文献 5】特開昭 63-23868 号公報

【特許文献6】欧州特許第0323841号明細書

【特許文献7】特開平1-287071号公報

【特許文献8】特開平4-364171号公報

【非特許文献1】「エフェクト オブ アンジオテンシン レセプター アンタゴニスト アンド アンジオテンシン コンバーティング エンザイム インヒビター オン インスリン センシティブティー イン フルクトース- フェド ハイパーテンシブ ラツツ アンド エッセンシャル ハイパーテンシブズ (Effects of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on insulin sensitivity in fructose-fed hypertensive rats and essential hypertensives)」アメリカン ジャーナルオブ ハイパーテンション (American Journal of Hypertension)、(アメリカ) 1995年 8巻、4パート1号、p. 353

【非特許文献2】「カルディオバスキュラー モービディティ アンド モータリティ イン ザ ロサルタン インターベンション フォー エンドポイント リダクション イン ハイパーテンション スタディ (ライフ): ア ランダマイズド トライアル アゲインスト アテノロール (Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol)」ランセット (Lancet)、(アメリカ) 2002年 359巻、9311号、p. 995

【非特許文献3】「エフェクト オブ ロサルタン コンペアード ウィズ カプトプリル オン モータリティ イン ペイシャンツ ウィズ シンプトマティック ハート フェイラー: ランダマイズド トライアル - ザ ロサルタン ハート フェイラー サバイバル スタディ エリート ツー (Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II)」ランセット (Lancet)、(アメリカ) 2000年 355巻、9215号、p. 1582

【非特許文献4】「ア ランダマイズド トライアル オブ ザ アンジオテンシン- レセプター ブロッカー バルサルタン イン クロニック ハート フェイラー (A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure)」ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン (New England Journal of Medicine)、(イギリス) 2001年 345巻、23号、p. 1667

【非特許文献5】「アンジオテンシン ツー タイプ ツー レセプター イズ エッセンシャル フォー レフト ベントリキュラー ハイパートロフィー アンド カルディアック ファイブローシス イン クロニック アンジオテンシン ツー インデュースド ハイパーテンション (Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension)」サーキュレーション (Circulation)、(アメリカ) 2001年 104巻、3号、p. 247

【非特許文献6】「デュアル エフェクト オブ アンジオテンシン ツー タイプ ツー レセプター オン カルディオバスキュラー ハイパートロフィー (Dual

l effects of angiotensin II type 2 receptor on cardiovascular hypertrophy)」トレンズ イン カルディオバスキュラー メディシン (Trends in Cardiovascular Medicine)、(アメリカ) 2001年 11巻、8号、p. 324

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明の目的は、キマーゼ阻害剤を有効成分とする糖尿病及び／又は糖尿病合併症等の耐糖能異常が関与する疾患の予防剤及び／又は治療剤あるいは耐糖能異常改善剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者らは、キマーゼ阻害剤が糖耐能異常に関与する疾患に有効であることを見出し、本発明に到達した。

【0016】

すなわち本発明は、キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常が関与する疾患の予防剤及び／又は治療剤あるいは耐糖能異常改善剤である。

【0017】

また本発明は、前記耐糖能異常が関与する疾患が、糖尿病及び／又は糖尿病合併症である予防剤及び／又は治療剤であって、前記糖尿病合併症が、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、肥満症である予防剤及び／又は治療剤である。

【0018】

さらに本発明は、キマーゼ阻害剤とACE阻害剤を含有する耐糖能異常が関与する疾患の予防剤及び／又は治療剤あるいは耐糖能異常改善剤である。

【発明の効果】

【0019】

本発明のキマーゼ阻害剤を含有する予防剤及び／又は治療剤によって、耐糖能異常が関与する疾患、糖尿病及び／又は糖尿病合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、肥満症等が予防及び／又は治療され、あるいは耐糖能異常が改善される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

本発明の薬剤は、キマーゼ阻害剤を有効成分として用いる。

本発明の耐糖能異常が関与する疾患には、糖尿病及び／又は糖尿病合併症が含まれる。糖尿病合併症には、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、又は肥満症等が含まれる。

【0021】

さらに本発明は、キマーゼ阻害剤を含むことによって、ACE阻害剤では解決できなかった組織におけるACE非依存のアンジオテンシンII産生を抑制し、耐糖能異常が関与する疾患の予防剤及び／又は治療剤あるいは耐糖能異常改善剤となる。キマーゼは血管外膜をはじめとする心血管系組織に存在するマスト細胞によって主に産生されることから、ACEとは異なる組織分布を示す。そのためキマーゼはACEとは異なる病態学的意義を有すると考えられる。事実、腎臓におけるアンジオテンシンIIレベルは血中アンジオテンシンIIに比べ約30-50倍も高値であることが知られ、血中アンジオテンシンIIを十分に下げるACE阻害剤を投与しても、腎臓のアンジオテンシンIIを抑制できないと

の報告がある。このように腎症に対するACE阻害薬の臨床効果が、必ずしも十分ではないのは、キマーゼによる非ACE経路によるアンジオテンシンII産生が病態形成に深くかかわることがその原因となっている可能性が考えられる。

【0022】

また従来のACE阻害薬やAT1受容体拮抗剤が有しないキマーゼの生理作用であるIL-1 β の活性化、マトリックスプロテアーゼの活性化、フィブロンネクチンやIV型コラーゲンの分解、TGF- β の遊離促進等を抑制することにより、耐糖能異常ならびに関連疾患において新しい治療剤となる。

【0023】

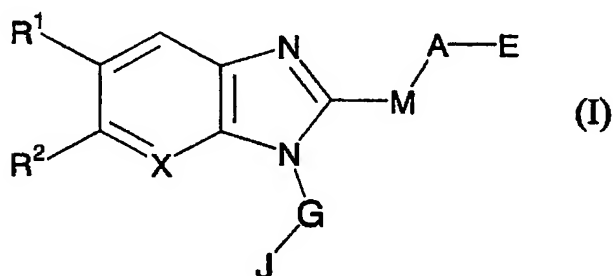
本発明の別の態様では、キマーゼ阻害剤とACE阻害剤を併用する。これにより、ACE阻害剤の効果に加え、ACE阻害剤単独では解決できなかった耐糖能異常が関与する疾患の予防及び／又は治療あるいは耐糖能異常改善についても効果を有する。また、両者の併用によって、AT1受容体拮抗剤が有する以上の耐糖能異常が関与する疾患の予防剤及び／又は治療剤あるいは耐糖能異常改善剤としての効果を有する。

【0024】

本発明で用いられるキマーゼ阻害剤としては、特に限定されないが、上述した国際公開第01/53291号パンフレット、国際公開第01/53272号パンフレット、国際公開第00/03997号パンフレットで開示された下記式(I)で表されるベンズイミダゾール誘導体またはその医学上許容される塩を用いることが好ましい。

【0025】

【化1】



〔式(I)中、R¹及びR²は、同一であっても相異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、またはR¹及びR²は一緒になって-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-、もしくは-CH₂-CH₂-CH₂-(O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-O-、もしくは-CH₂-CH₂-CH₂-の場合、その炭素原子は1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。)を表す。

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表し、途中に-O-、-S-、-SO₂-、-NR³-（ここで、R³は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）を一つもしくは複数個含んでもよい。これらの基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2～12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれAにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任

意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。;

Eは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基(ここで、 R^3 は前記定義に同じである。)を表す。;

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中に $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^3-$ (ここで、 R^3 は前記定義に同じである。これらの原子あるいは原子団が含まれる場合は、それらは直接ベンズイミダゾール環に結合することはない。)を一つもしくは複数個含んでもよい。かかるアルキレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルコキシ基(複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2~12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれGにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。)、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、またはオキソ基である。;

Mは、単結合または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を表し、mは0~2の整数である。;

Jは、置換もしくは無置換の、酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4~10のヘテロアリール基を表す。ただし、ピリジン環は除く。かかるヘテロアリール基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルコキシ基(複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2~12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれJにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。)、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、 COOR^3 基(ここで、 R^3 は前記定義に同じである。)、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。; またJは、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数4~10のアリール基 {これらの基がもちうる置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $-\text{COOR}^4$ (ここで、 R^4 は水素原子または炭素数1~4のアルキル基を表す。)、直鎖、環状、もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキレン基、炭素数1~6の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基(複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2~12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれJにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。)、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基、炭素数1~6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキソ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。また、これらの置換基は、さらにハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキソ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基で置換されていてもよい。}を表す。;

Xは、メチン($-\text{CH}=\text{}$)または窒素原子を表す。]

【0026】

かかる式(I)で表される化合物のなかでも好ましいものを以下に述べる。

R^1 及び R^2 は、同一であっても相異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子、

ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、または R^1 及び R^2 は一緒になって $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、もしくは $-CH_2-CH_2-CH_2-$ を表す。この場合、その炭素原子は1つもしくは複数の炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい。

【0027】

R^1 及び R^2 の炭素数1～4のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、 $(n-1, i-1)$ プロピル基、 $(n-1, i-1, s-1, t-1)$ ブチル基を挙げることができる。より好ましくはメチル基を挙げることができる。炭素数1～4のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、 $(n-1, i-1)$ プロピルオキシ基、 $(n-1, i-1, s-1, t-1)$ ブチルオキシ基を挙げることができる。

【0028】

R^1 及び R^2 の好ましい基としては、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、水酸基、炭素数1～4のアルキル基、又は炭素数1～4のアルコキシ基を挙げることができる。さらには水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、又は炭素数1～4のアルコキシ基が好ましく、水素原子、塩素原子、フッ素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、メトキシ基、又はエトキシ基がより好ましく、特に水素原子、メチル基、メトキシ基、又はエトキシ基が好ましい。

【0029】

Aは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基またはアルケニレン基を表す。かかる無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、 $(n-1, i-1)$ プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基、 $(n-1, i-1, t-1)$ ブチレン基、1, 1-ジメチルブチレン基、 n -ペンチレン基、又はシクロヘキシレン基等を挙げることができる。好ましくはエチレン基、 n -プロピレン基、2, 2-ジメチルプロピレン基、又は $(n-1, t-1)$ ブチレン基が挙げられる。さらに好ましくは、 n -プロピレン基又は2, 2-ジメチルプロピレン基が挙げられる。特に好ましくは、 n -プロピレン基を挙げることができる。無置換の炭素数1～7の直鎖もしくは分岐状のアルケニレン基としては、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、又はペンテニレン基等を挙げることができる。かかるアルキレン基またはアルケニレン基は、途中に $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^3-$ （ここで、 R^3 は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基を表す。）を一つもしくは複数個含んでもよいが、これらの原子または原子団が、直接Mに結合することはない。具体的には、エチレン基、 n -プロピレン基、又は $(n-1, t-1)$ ブチレン基の間に挟まれた基があげられる。さらに具体的には $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2SO_2CH_2-$ 、 $-CH_2SO_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NR^4CH_2-$ 、又は $-CH_2NR^4CH_2CH_2-$ 等が挙げられる。好ましくは $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、又は $-CH_2SO_2CH_2-$ が挙げられる。

【0030】

かかるアルキレン基又はアルケニレン基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基（複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2～12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれAにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、アルキレン基またはアルケニレン基の任意の位置で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

【0031】

Aの置換基のハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子又は塩素原子を挙げることができる。

【0032】

Aの置換基の直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、又は(n-, i-, s-, t-)ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基又はエチル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチル基を挙げることができる。

【0033】

Aの置換基の直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、(n-, i-)プロピルオキシ基、又は(n-, i-, s-, t-)ブチルオキシ基等が挙げられ、好ましくはメトキシ基又はエトキシ基を挙げることができる。さらに好ましくはメトキシ基を挙げることができる。

【0034】

Aの置換基の直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、(n-, i-)プロピルチオ基、又は(n-, i-, s-, t-)ブチルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基又はエチルチオ基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。

【0035】

Aの置換基の直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、(n-, i-)プロピルスルホニル基、又は(n-, i-, s-, t-)ブチルスルホニル基等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基又はエチルスルホニル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルスルホニル基を挙げることができる。

【0036】

Aの置換基の直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアシル基としては、アセチル基、エチルカルボニル基、(n-, i-)プロピルカルボニル基、(n-, i-, s-, t-)カルボニル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基又はエチルカルボニル基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチル基を挙げることができる。

【0037】

Aの置換基の直鎖状もしくは分岐状の炭素数1～6のアシルアミノ基としては、具体的にはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、(n-, i-)プロピルカルボニルアミノ基、又は(n-, i-, s-, t-)カルボニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基又はエチルカルボニルアミノ基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチルアミノ基を挙げることができる。

【0038】

Aの置換基のトリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル基、トリプロメチル基、又はトリクロロメチル基が挙げることができる。好ましくはトリフルオロメチル基を挙げることができる。

【0039】

なかでも、Aとして好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数1～7の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキレン基 {途中に-O-、-S-、-SO₂-、-NR³- (ここで、R³は前記定義に同じである。)を一つもしくは複数個含んでいてもよいが、これらの原子または原子団が直接Mに結合することはない。} が挙げられる。好ましくは-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(=O)CH₂-, -CH₂CF₂CH₂-, -CH₂SO₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂SO₂CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)(CH₃)₂CH₂-, 又は-CH₂C(=O)C(=O)CH₂-等が挙げられる。より好ましくは-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(=O)CH₂-, -CH₂

CF_2CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ が挙げられる。さらに好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ を挙げることができる。特に好ましくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を挙げることができる。

【0040】

Eは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^3$ 、テトラゾール-5-イル基、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、または5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基を表す（ここで、 R^3 は水素原子または直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基を表す。）。

【0041】

かかる R^3 としては、水素原子、メチル基、エチル基、(n-, i-)プロピル基、又は(n-, i-, s-, t-)ブチル基等が挙げられる。好ましくは、水素原子、メチル基、又はエチル基が挙げられる。特に好ましくは水素原子が挙げられる。

【0042】

なかでも、Eとして好ましくは、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^3$ 、又はテトラゾール-5-イル基が挙げられる。さらに好ましくは $-\text{COOR}^3$ を挙げることができる。特に好ましくは $-\text{COOH}$ を挙げることができる。

【0043】

Gは、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖または分岐状のアルキレン基を表し、途中に $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、又は $-\text{NR}^3-$ を一つあるいは複数個含んでもよい。ここで、 R^3 は上記定義に同じである。また、これらのヘテロ原子あるいは原子団が含まれる場合は、これら原子あるいは原子団は、直接ベンズイミダゾール環には結合しない。かかるアルキレン基がもちうる置換基はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1~6のアルコキシ基（複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2~12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれGにおける異なる炭素又は同一炭素に結合する。）、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基またはオキシ基である。具体的には、例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 等が挙げられ、好ましいものとしては $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を挙げることができる。さらに好ましくは $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を挙げることができ、特に $-\text{CH}_2-$ が好ましい。ただし、ここに挙げられている基は左側がベンズイミダゾールの1位(N原子)と結合しており、右側がJと結合している。

【0044】

Mは単結合または $-\text{S}(\text{O})_m-$ を表し、mは0~2の整数を表す。好ましくは $-\text{S}-$ または $-\text{SO}_2-$ を挙げることができる。特に好ましくは $-\text{S}-$ を挙げることができる。

【0045】

Jは J^1 または J^2 で表される。

J^1 は、置換もしくは無置換の（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4~10のヘテロアリール基）を表す。ただし、ピリジン環は除く。 J^2 は、置換もしくは無置換の炭素数1~6の直鎖、環状、もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数4~10のアリール基を表す。これらは化学的に合成可能なものに限られる。

【0046】

J^1 の無置換の（酸素原子、窒素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれたひとつ以上のヘテロ原子を環上にもつ炭素数4~10のヘテロアリール基）としては、具体的には、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキ

サリニル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、又はベンゾイソオキサゾリル基等を挙げることができる。好ましくは2環式のヘテロ芳香環、さらに好ましくはベンゾフリル基、ベンゾイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチエニル基、又はベンゾイソオキサゾリル基が挙げられ、特に好ましくはベンゾチエニル基又はインドリル基を挙げることができる。

【0047】

かかるヘテロアリール基あるいはアリール基がもちうる置換基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基、直鎖状もしくは分岐状の炭素数1~6のアルコキシ基（複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数2~12のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれ J^1 における異なる炭素又は同一炭素に結合する。）、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルチオ基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルスルホニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシルアミノ基、置換もしくは無置換のアニリド基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基である。これらの置換基は、環の任意の位置で一つあるいは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。

【0048】

J^1 の置換基であるハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子又は塩素原子を挙げることができる。

【0049】

J^1 の置換基である直鎖状もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、 $(n-1, i-1)$ プロピル基、又は $(n-1, i-1, s-1, t-1)$ ブチル基等が挙げられ、好ましくはメチル基又はエチル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチル基を挙げることができる。

【0050】

J^1 の置換基である直鎖状もしくは分岐状の炭素数1~6のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、 $(n-1, i-1)$ プロピルオキシ基、 $(n-1, i-1, s-1, t-1)$ ブチルオキシ基、又はメチレンジオキシ基等が挙げられ、好ましくは、メトキシ基又はエトキシ基を挙げることができる。さらに好ましくはメトキシ基を挙げることができる。

【0051】

J^1 の置換基である直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、 $(n-1, i-1)$ プロピルチオ基、又は $(n-1, i-1, s-1, t-1)$ ブチルチオ基等が挙げられ、好ましくはメチルチオ基又はエチルチオ基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルチオ基を挙げることができる。

【0052】

J^1 の置換基である直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、 $(n-1, i-1)$ プロピルスルホニル基、又は $(n-1, i-1, s-1, t-1)$ ブチルスルホニル基等が挙げられ、好ましくはメチルスルホニル基又はエチルスルホニル基を挙げることができる。さらに好ましくはメチルスルホニル基を挙げることができる。

【0053】

J^1 の置換基である直鎖もしくは分岐状の炭素数1~6のアシル基としては、アセチル基、エチルカルボニル基、 $(n-1, i-1)$ プロピルカルボニル基、又は $(n-1, i-1, s-1, t-1)$ カルボニル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基又はエチルカルボニル基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチル基を挙げることができる。

【0054】

J¹ の置換基である直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアシルアミノ基としては、具体的にはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、(n-, i-) プロピルカルボニルアミノ基、又は (n-, i-, s-, t-) カルボニルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基を挙げることができる。さらに好ましくはアセチルアミノ基を挙げることができる。

【0055】

J¹ の置換基であるトリハロメチル基としては、具体的にはトリフルオロメチル基、トリブromoメチル基、又はトリクロロメチル基を挙げることができる。

【0056】

J² は置換もしくは無置換の炭素数 1～6 の直鎖、環状または分岐状のアルキル基、或いは置換もしくは無置換の炭素数 4～10 のアリール基を表す。無置換の炭素数 1～6 の直鎖、環状または分岐状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、(n-, i-) プロピル基、(n-, i-, s-, t-) ブチル基、シクロペンチル基、又はシクロヘキシル基等が挙げられる。

【0057】

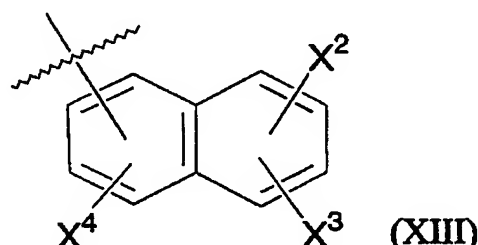
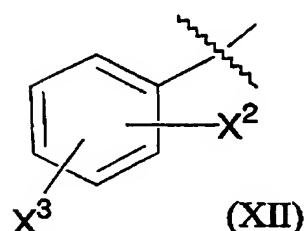
J² の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、-COOR⁴ (R⁴ は、水素原子または炭素数 1～4 のアルキル基を表す。)、直鎖、環状もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアルキレン基、炭素数 1～6 の直鎖状もしくは分岐状のアルコキシ基 (複数のアルコキシ基を有する場合、アルコキシ基における炭素同士が結合し、炭素数 2～12 のアルキレンジオキシ基を形成していてもよい。この場合、複数のアルコキシ基は、それぞれ J² における異なる炭素又は同一炭素に結合する。)、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアシル基、直鎖もしくは分岐状の炭素数 1～6 のアシルアミノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、フェニル基、オキシ基、または一つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基を表す。これらの置換基はアルキル基またはアリール基の任意の場所で一つもしくは複数個それぞれ独立に置換していてもよい。これらの置換基はさらにハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基で置換されていてもよい。

【0058】

なかでも、J² として好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数 4～10 のアリール基が挙げられる。具体的には次式 (XII)、(XIII)

【0059】

【化2】



[ここで、X²、X³、及びX⁴は、同一であっても相異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、トリハロメチル基、トリハロメトキシ基、COOR⁴ (ここで、R⁴は水素原子または炭素数 1～4 のアルキル基を表す。)、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基、置換もしくは無置換の炭素数 1～3 の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基、置換もしくは無置換の炭素

数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基、又は置換もしくは無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状の炭素数1～3のアルキルスルフィニル基を表す。 X^2 、 X^3 、及び X^4 のベンゼン環もしくはナフタレン環上の置換位置は限定されない。]で表される基が好ましい。

【0060】

J^2 の置換基であるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくは、フッ素原子又は塩素原子が挙げられる。トリハロメチル基としては、トリフルオロメチル基が好ましい。トリハロメトキシ基としては、トリフルオロメトキシ基が好ましい。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキル基としては、具体的にはメチル基、エチル基、又は(n-, i-)プロピル基が挙げられる。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルコキシ基としては、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、又は(n-, i-)プロピルオキシ基等が挙げられる。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルチオ基としては、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、又は(n-, i-)プロピルチオ基等が挙げられる。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルホニル基としては、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、又は(n-, i-)プロピルスルホニル基等が挙げられる。無置換の炭素数1～3の直鎖もしくは分岐状のアルキルスルフィニル基としては、具体的にはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、又は(n-, i-)プロピルスルフィニル基等が挙げられる。

【0061】

これら J^2 の置換基はさらに、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アシル基、トリハロメチル基、フェニル基、オキソ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェノキシ基で置換されていてもよい。

【0062】

式(XII)、(XIII)の X^2 、 X^3 、及び X^4 の置換位置については、特に限定されないが、より好ましくは式(XII)においては、(2位、3位)の組み合わせ、もしくは(2位、5位)の組み合わせである。式(XIII)においては、(4位、7位、8位)、(4位、6位、8位)、もしくは(6位、7位、8位)の組み合わせが好ましい。

【0063】

なかでも、 J^2 として好ましくは、2-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、2-クロロフェニル基、2-トリフルオロフェニル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、2-メチル-3-メトキシフェニル基、2-トリフルオロメチル-3-メトキシフェニル基、2-メチル-3-トリフルオロメトキシフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、8-メチル-1-ナフチル基、7-メチル-1-ナフチル基、6, 8-ジメチル-1-ナフチル基、又は4, 6, 8-トリメチル-1-ナフチル基等を挙げることができる。

【0064】

式(I)におけるXは、-CH=または窒素原子を表し、好ましくは-CH=を挙げることができる。

【0065】

式(I)で表される化合物として好ましいものは、好ましいものとして前述したそれぞれの基を組み合わせる構成される各種化合物群である。限定する意図ではないが、なかでも表1に記載されたものが好ましい。この表1中で特に好ましいものとしては、化合物番号2、6、7、9、10、20、22、24、26、27、31、33、43、45、56、60、62、92、128、164、182、187、189、201、202、204、206、240、又は242の化合物である。

【0066】

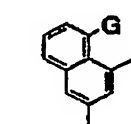
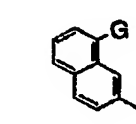
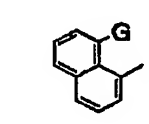
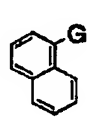
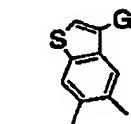
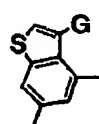
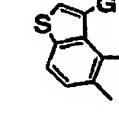
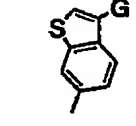
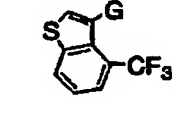
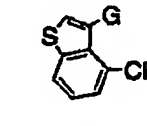
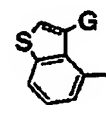
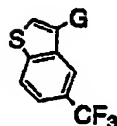
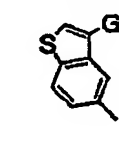
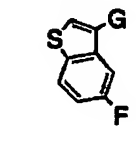
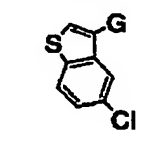
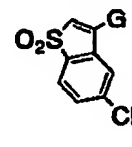
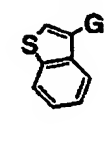
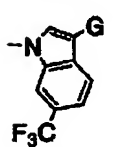
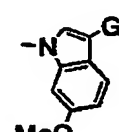
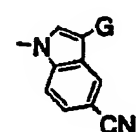
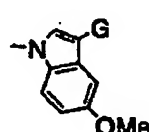
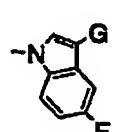
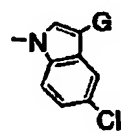
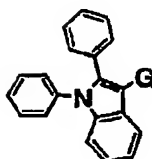
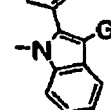
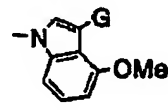
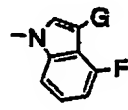
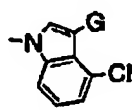
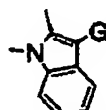
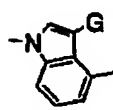
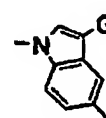
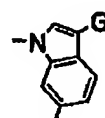
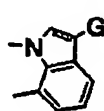
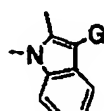
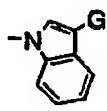
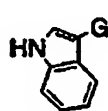
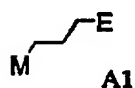
なお、表1中のA1及びJ1～J36は次式で表される基である。J1～J36の「-」の端で何も記載されていない部分では「-CH₃」が省略されている。

【0067】

式中、E、G、M、m、及びXは前記定義に同じであるが、ここでは特にEがCOOH、GがCH₂、MがS (mは0) または単結合 (表中では-と表記)、Xが-CH=であるものに代表させて記載してあるが、それらに限定する趣旨ではない。

【0068】

【化3】



【0069】

【表 1】

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|-----|-------|---|
| 1 | H | H | A 1 | J 1 | S |
| 2 | H | H | A 1 | J 2 | S |
| 3 | H | H | A 1 | J 3 | S |
| 4 | H | H | A 1 | J 4 | S |
| 5 | H | H | A 1 | J 5 | S |
| 6 | H | H | A 1 | J 6 | S |
| 7 | H | H | A 1 | J 7 | S |
| 8 | H | H | A 1 | J 8 | S |
| 9 | H | H | A 1 | J 9 | S |
| 1 0 | H | H | A 1 | J 1 0 | S |
| 1 1 | H | H | A 1 | J 1 1 | S |
| 1 2 | H | H | A 1 | J 1 2 | S |
| 1 3 | H | H | A 1 | J 1 3 | S |
| 1 4 | H | H | A 1 | J 1 4 | S |
| 1 5 | H | H | A 1 | J 1 5 | S |
| 1 6 | H | H | A 1 | J 1 6 | S |
| 1 7 | H | H | A 1 | J 1 7 | S |
| 1 8 | H | H | A 1 | J 1 8 | S |
| 1 9 | H | H | A 1 | J 1 9 | S |
| 2 0 | H | H | A 1 | J 2 0 | S |
| 2 1 | H | H | A 1 | J 2 1 | S |
| 2 2 | H | H | A 1 | J 2 2 | S |
| 2 3 | H | H | A 1 | J 2 3 | S |
| 2 4 | H | H | A 1 | J 2 4 | S |

【0 0 7 0】

【表 2】

表1のつづき1

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|----|------|---|
| 25 | H | H | A1 | J 25 | S |
| 26 | H | H | A1 | J 26 | S |
| 27 | H | H | A1 | J 27 | S |
| 28 | H | H | A1 | J 28 | S |
| 29 | H | H | A1 | J 29 | S |
| 30 | H | H | A1 | J 30 | S |
| 31 | H | H | A1 | J 31 | S |
| 32 | H | H | A1 | J 32 | S |
| 33 | H | H | A1 | J 33 | S |
| 34 | H | H | A1 | J 34 | S |
| 35 | H | H | A1 | J 35 | S |
| 36 | H | H | A1 | J 36 | S |
| 37 | MeO | H | A1 | J 1 | S |
| 38 | MeO | H | A1 | J 2 | S |
| 39 | MeO | H | A1 | J 3 | S |
| 40 | MeO | H | A1 | J 4 | S |
| 41 | MeO | H | A1 | J 5 | S |
| 42 | MeO | H | A1 | J 6 | S |
| 43 | MeO | H | A1 | J 7 | S |
| 44 | MeO | H | A1 | J 8 | S |
| 45 | MeO | H | A1 | J 9 | S |
| 46 | MeO | H | A1 | J 10 | S |
| 47 | MeO | H | A1 | J 11 | S |
| 48 | MeO | H | A1 | J 12 | S |

【0071】

【表 3】

表1のつづき2

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|----|-----|---|
| 49 | MeO | H | A1 | J13 | S |
| 50 | MeO | H | A1 | J14 | S |
| 51 | MeO | H | A1 | J15 | S |
| 52 | MeO | H | A1 | J16 | S |
| 53 | MeO | H | A1 | J17 | S |
| 54 | MeO | H | A1 | J18 | S |
| 55 | MeO | H | A1 | J19 | S |
| 56 | MeO | H | A1 | J20 | S |
| 57 | MeO | H | A1 | J21 | S |
| 58 | MeO | H | A1 | J22 | S |
| 59 | MeO | H | A1 | J23 | S |
| 60 | MeO | H | A1 | J24 | S |
| 61 | MeO | H | A1 | J25 | S |
| 62 | MeO | H | A1 | J26 | S |
| 63 | MeO | H | A1 | J27 | S |
| 64 | MeO | H | A1 | J28 | S |
| 65 | MeO | H | A1 | J29 | S |
| 66 | MeO | H | A1 | J30 | S |
| 67 | MeO | H | A1 | J31 | S |
| 68 | MeO | H | A1 | J32 | S |
| 69 | MeO | H | A1 | J33 | S |
| 70 | MeO | H | A1 | J34 | S |
| 71 | MeO | H | A1 | J35 | S |
| 72 | MeO | H | A1 | J36 | S |

【0072】

【表 4】

表1のつづき3

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|----|-----|---|
| 73 | CN | H | A1 | J1 | S |
| 74 | CN | H | A1 | J2 | S |
| 75 | CN | H | A1 | J3 | S |
| 76 | CN | H | A1 | J4 | S |
| 77 | CN | H | A1 | J5 | S |
| 78 | CN | H | A1 | J6 | S |
| 79 | CN | H | A1 | J7 | S |
| 80 | CN | H | A1 | J8 | S |
| 81 | CN | H | A1 | J9 | S |
| 82 | CN | H | A1 | J10 | S |
| 83 | CN | H | A1 | J11 | S |
| 84 | CN | H | A1 | J12 | S |
| 85 | CN | H | A1 | J13 | S |
| 86 | CN | H | A1 | J14 | S |
| 87 | CN | H | A1 | J15 | S |
| 88 | CN | H | A1 | J16 | S |
| 89 | CN | H | A1 | J17 | S |
| 90 | CN | H | A1 | J18 | S |
| 91 | CN | H | A1 | J19 | S |
| 92 | CN | H | A1 | J20 | S |
| 93 | CN | H | A1 | J21 | S |
| 94 | CN | H | A1 | J22 | S |
| 95 | CN | H | A1 | J23 | S |
| 96 | CN | H | A1 | J24 | S |

【0073】

【表 5】

表1のつづき4

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|----|------|---|
| 97 | CN | H | A1 | J 25 | S |
| 98 | CN | H | A1 | J 26 | S |
| 99 | CN | H | A1 | J 27 | S |
| 100 | CN | H | A1 | J 28 | S |
| 101 | CN | H | A1 | J 29 | S |
| 102 | CN | H | A1 | J 30 | S |
| 103 | CN | H | A1 | J 31 | S |
| 104 | CN | H | A1 | J 32 | S |
| 105 | CN | H | A1 | J 33 | S |
| 106 | CN | H | A1 | J 34 | S |
| 107 | CN | H | A1 | J 35 | S |
| 108 | CN | H | A1 | J 36 | S |
| 109 | Me | H | A1 | J 1 | S |
| 110 | Me | H | A1 | J 2 | S |
| 111 | Me | H | A1 | J 3 | S |
| 112 | Me | H | A1 | J 4 | S |
| 113 | Me | H | A1 | J 5 | S |
| 114 | Me | H | A1 | J 6 | S |
| 115 | Me | H | A1 | J 7 | S |
| 116 | Me | H | A1 | J 8 | S |
| 117 | Me | H | A1 | J 9 | S |
| 118 | Me | H | A1 | J 10 | S |
| 119 | Me | H | A1 | J 11 | S |
| 120 | Me | H | A1 | J 12 | S |

【0074】

【表 6】

表1のつづき5

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|-----|-------|---|
| 1 2 1 | Me | H | A 1 | J 1 3 | S |
| 1 2 2 | Me | H | A 1 | J 1 4 | S |
| 1 2 3 | Me | H | A 1 | J 1 5 | S |
| 1 2 4 | Me | H | A 1 | J 1 6 | S |
| 1 2 5 | Me | H | A 1 | J 1 7 | S |
| 1 2 6 | Me | H | A 1 | J 1 8 | S |
| 1 2 7 | Me | H | A 1 | J 1 9 | S |
| 1 2 8 | Me | H | A 1 | J 2 0 | S |
| 1 2 9 | Me | H | A 1 | J 2 1 | S |
| 1 3 0 | Me | H | A 1 | J 2 2 | S |
| 1 3 1 | Me | H | A 1 | J 2 3 | S |
| 1 3 2 | Me | H | A 1 | J 2 4 | S |
| 1 3 3 | Me | H | A 1 | J 2 5 | S |
| 1 3 4 | Me | H | A 1 | J 2 6 | S |
| 1 3 5 | Me | H | A 1 | J 2 7 | S |
| 1 3 6 | Me | H | A 1 | J 2 8 | S |
| 1 3 7 | Me | H | A 1 | J 2 9 | S |
| 1 3 8 | Me | H | A 1 | J 3 0 | S |
| 1 3 9 | Me | H | A 1 | J 3 1 | S |
| 1 4 0 | Me | H | A 1 | J 3 2 | S |
| 1 4 1 | Me | H | A 1 | J 3 3 | S |
| 1 4 2 | Me | H | A 1 | J 3 4 | S |
| 1 4 3 | Me | H | A 1 | J 3 5 | S |
| 1 4 4 | Me | H | A 1 | J 3 6 | S |

【0075】

【表 7】

表1のつづき6

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|----|-----|---|
| 145 | H | Me | A1 | J1 | S |
| 146 | H | Me | A1 | J2 | S |
| 147 | H | Me | A1 | J3 | S |
| 148 | H | Me | A1 | J4 | S |
| 149 | H | Me | A1 | J5 | S |
| 150 | H | Me | A1 | J6 | S |
| 151 | H | Me | A1 | J7 | S |
| 152 | H | Me | A1 | J8 | S |
| 153 | H | Me | A1 | J9 | S |
| 154 | H | Me | A1 | J10 | S |
| 155 | H | Me | A1 | J11 | S |
| 156 | H | Me | A1 | J12 | S |
| 157 | H | Me | A1 | J13 | S |
| 158 | H | Me | A1 | J14 | S |
| 159 | H | Me | A1 | J15 | S |
| 160 | H | Me | A1 | J16 | S |
| 161 | H | Me | A1 | J17 | S |
| 162 | H | Me | A1 | J18 | S |
| 163 | H | Me | A1 | J19 | S |
| 164 | H | Me | A1 | J20 | S |
| 165 | H | Me | A1 | J21 | S |
| 166 | H | Me | A1 | J22 | S |
| 167 | H | Me | A1 | J23 | S |
| 168 | H | Me | A1 | J24 | S |

【0076】

【表 8】

表1のつづき7

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|----|------|---|
| 169 | H | Me | A1 | J 25 | S |
| 170 | H | Me | A1 | J 26 | S |
| 171 | H | Me | A1 | J 27 | S |
| 172 | H | Me | A1 | J 28 | S |
| 173 | H | Me | A1 | J 29 | S |
| 174 | H | Me | A1 | J 30 | S |
| 175 | H | Me | A1 | J 31 | S |
| 176 | H | Me | A1 | J 32 | S |
| 177 | H | Me | A1 | J 33 | S |
| 178 | H | Me | A1 | J 34 | S |
| 179 | H | Me | A1 | J 35 | S |
| 180 | H | Me | A1 | J 36 | S |
| 181 | Me | Me | A1 | J 1 | S |
| 182 | Me | Me | A1 | J 2 | S |
| 183 | Me | Me | A1 | J 3 | S |
| 184 | Me | Me | A1 | J 4 | S |
| 185 | Me | Me | A1 | J 5 | S |
| 186 | Me | Me | A1 | J 6 | S |
| 187 | Me | Me | A1 | J 7 | S |
| 188 | Me | Me | A1 | J 8 | S |
| 189 | Me | Me | A1 | J 9 | S |
| 190 | Me | Me | A1 | J 10 | S |
| 191 | Me | Me | A1 | J 11 | S |
| 192 | Me | Me | A1 | J 12 | S |

【0077】

【表 9】

表1のつづき8

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|----|-----|---|
| 193 | Me | Me | A1 | J13 | S |
| 194 | Me | Me | A1 | J14 | S |
| 195 | Me | Me | A1 | J15 | S |
| 196 | Me | Me | A1 | J16 | S |
| 197 | Me | Me | A1 | J17 | S |
| 198 | Me | Me | A1 | J18 | S |
| 199 | Me | Me | A1 | J19 | S |
| 200 | Me | Me | A1 | J20 | S |
| 201 | Me | Me | A1 | J21 | S |
| 202 | Me | Me | A1 | J22 | S |
| 203 | Me | Me | A1 | J23 | S |
| 204 | Me | Me | A1 | J24 | S |
| 205 | Me | Me | A1 | J25 | S |
| 206 | Me | Me | A1 | J26 | S |
| 207 | Me | Me | A1 | J27 | S |
| 208 | Me | Me | A1 | J28 | S |
| 209 | Me | Me | A1 | J29 | S |
| 210 | Me | Me | A1 | J30 | S |
| 211 | Me | Me | A1 | J31 | S |
| 212 | Me | Me | A1 | J32 | S |
| 213 | Me | Me | A1 | J33 | S |
| 214 | Me | Me | A1 | J34 | S |
| 215 | Me | Me | A1 | J35 | S |
| 216 | Me | Me | A1 | J36 | S |

【0078】

【表 10】

表 1 のつづき 9

| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|----|-----|---|
| 217 | H | MeO | A1 | J1 | S |
| 218 | H | MeO | A1 | J2 | S |
| 219 | H | MeO | A1 | J3 | S |
| 220 | H | MeO | A1 | J4 | S |
| 221 | H | MeO | A1 | J5 | S |
| 222 | H | MeO | A1 | J6 | S |
| 223 | H | MeO | A1 | J7 | S |
| 224 | H | MeO | A1 | J8 | S |
| 225 | H | MeO | A1 | J9 | S |
| 226 | H | MeO | A1 | J10 | S |
| 227 | H | MeO | A1 | J11 | S |
| 228 | H | MeO | A1 | J12 | S |
| 229 | H | MeO | A1 | J13 | S |
| 230 | H | MeO | A1 | J14 | S |
| 231 | H | MeO | A1 | J15 | S |
| 232 | H | MeO | A1 | J16 | S |
| 233 | H | MeO | A1 | J17 | S |
| 234 | H | MeO | A1 | J18 | S |
| 235 | H | MeO | A1 | J19 | S |
| 236 | H | MeO | A1 | J20 | S |
| 237 | H | MeO | A1 | J21 | S |
| 238 | H | MeO | A1 | J22 | S |
| 239 | H | MeO | A1 | J23 | S |
| 240 | H | MeO | A1 | J24 | S |

【0079】

【表 1 1】

表1のつづき10

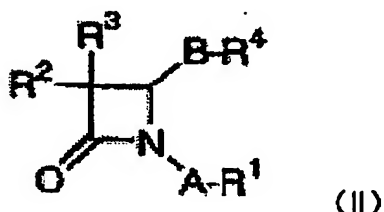
| 化合物番号 | R 1 | R 2 | A | J | M |
|-------|-----|-----|-----|-------|---|
| 2 4 1 | H | MeO | A 1 | J 2 5 | S |
| 2 4 2 | H | MeO | A 1 | J 2 6 | S |
| 2 4 3 | H | MeO | A 1 | J 2 7 | S |
| 2 4 4 | H | MeO | A 1 | J 2 8 | S |
| 2 4 5 | H | MeO | A 1 | J 2 9 | S |
| 2 4 6 | H | MeO | A 1 | J 3 0 | S |
| 2 4 7 | H | MeO | A 1 | J 3 1 | S |
| 2 4 8 | H | MeO | A 1 | J 3 2 | S |
| 2 4 9 | H | MeO | A 1 | J 3 3 | S |
| 2 5 0 | H | MeO | A 1 | J 3 4 | S |
| 2 5 1 | H | MeO | A 1 | J 3 5 | S |
| 2 5 2 | H | MeO | A 1 | J 3 6 | S |

【0080】

本発明におけるキマーゼ阻害剤として、国際公開第00/05204号パンフレット記載の下記式（II）で表されるものも挙げることができる。

【0081】

【化4】



〔式（ⅠⅠ）中、Aは単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、 R^1 は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいシクロアルケニルまたは置換基を有していてもよいアリールであり、Aが単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ である場合、 R^1 は水素であってもよく、 R^2 及び R^3 は各々独立して水素、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、または置換基を有していてもよいアリールであり、Bは単結合、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり、 R^4 は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリールまたは置換基を有していてもよいヘテロ環であり、さらにBが単結合、 $-\text{S}-$ 、

O-、-SO-または-SO₂-である場合、置換基を有していてもよいアシルであってもよい。]

【0082】

式IIにおける「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特に塩素および臭素が好ましい。

【0083】

式IIにおける「低級アルキル」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等を包含する。

【0084】

式IIにおける「置換基を有していてもよい低級アルキル」とは、例えば任意の位置が1以上の置換基で置換されていてもよい低級アルキルを包含し、その置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、置換基（低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキル、アシル等）を有していてもよいアミノ、カルバモイル、置換基〔ハロゲン、置換基 {カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）} を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）} を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（アリール、アルキルアミノ等）} を有していてもよいアリールオキシカルボニルまたは置換基（低級アルキル、カルバモイル等）} を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルキル、置換基 {カルボキシ、置換基（アリール、アルキルアミノ等）} を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）} を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリール、アシル、置換基（低級アルキル等）を有していてもよいアミノ、置換基 {置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）} を有していてもよい低級アルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）} を有していてもよい低級アルケニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）} を有していてもよいアリール等〕を有していてもよいカルバモイル、アリールオキシ、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）} を有していてもよいヘテロ環カルボニルまたは低級アルキレンジオキシ等〕を有していてもよいアリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられる。置換基を有していてもよいアリールで置換された低級アルキルの好ましい例として非置換ベンジル、低級アルコキシベンジルおよびジフェニルメチルが挙げられる。

【0085】

式IIにおける「低級アルコキシ」、「低級アルコキシカルボニル」、「低級アルキルアミノ」、「低級アルキルチオ」のアルキル部分は上記「低級アルキル」と同様であり、これらが置換基を有している場合の置換基も上記アルキルのものと同様である。

【0086】

式IIにおける「低級アルキレン」とは、炭素数1~6の直鎖状または分枝状のアルキレンを包含する。例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、エチルエチレン等を包含する。好ましくはメチレンである。

【0087】

式IIにおける「低級アルキレンジオキシ」とは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等を包含し、好ましくはメチレンジオキシである。

【0088】

式IIにおける「低級アルケニル」とは、炭素数2~10、好ましくは炭素数2~6、さらに好ましくは炭素数2~4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的には

ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル等を包含し、任意の位置に1以上の二重結合を有する。

【0089】

式IIにおける「置換基を有していてもよい低級アルケニル」の置換基としてはヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、アシル、アシルオキシ、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロ環、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

【0090】

式IIにおける「低級アルケニルオキシカルボニル」の低級アルケニル部分および「置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル」の置換基部分も上記と同様である。

【0091】

式IIにおける「低級アルケニレン」とは例えば炭素数2~6、好ましくは炭素数2~4の上記「低級アルキレン」の任意の位置に1以上の二重結合を有する基等を包含する。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンおよびメチルプロペニレン等が挙げられる。

【0092】

式IIにおける「低級アルキニル」とは、炭素数2~10、好ましくは炭素数2~6、さらに好ましくは炭素数2~4の直鎖状または分枝状のアルキニル等を意味し、具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらは任意の位置に1以上の三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。式IIで表される「置換基を有していてもよい低級アルキニル」の置換基は、上記低級アルケニルのものと同様である。

【0093】

式IIにおける「アシル」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数1~3の脂肪族アシルおよびアロイル等を包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイルおよびクロトノイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル等を包含する。式IIにおける「置換基を有していてもよいアシル」の置換基とは、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロ環等を意味し、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

【0094】

式IIにおける「アシルオキシ」、「アシルアミノ」のアシル部分および「置換基を有していてもよいアシルオキシ」、「置換基を有していてもよいアシルアミノ」の置換基も、上記アシルと同様である。アシルオキシの好ましい例はアセチルオキシである。

【0095】

式IIにおける「シクロアルキル」とは、例えば炭素数3~6の炭素環等であり、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を包含する。

【0096】

式IIにおける「置換基を有していてもよいシクロアルキル」の置換基とは、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロ環等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

【0097】

式IIにおける「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを意味し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル等を包含する「置換

基を有していてもよいシクロアルケニル」の置換基は、上記シクロアルキルのものと同様であり、1以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。

【0098】

式IIにおける「置換基を有していてもよいアミノ」とは、置換アミノおよび非置換アミノを包含し、置換基として1以上のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルアミノ、アシル、カルバモイル、アリール、ヘテロ環等を有していてもよい。

【0099】

式IIにおける「置換基を有していてもよいカルバモイル」とは、置換カルバモイルおよび非置換カルバモイルを包含し、置換基としては置換基を有していてもよい低級アルキル（例えば非置換低級アルキル等）、置換基を有していてもよい低級アルケニル（例えば非置換低級アルケニル等）、低級アルキルスルホニル、スルファモイル、置換基（ハロゲン等）を有していてもよいアシル、アミノおよび置換基を有していてもよいアリール（例えば非置換アリール等）等が挙げられる。

【0100】

式IIにおける「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントラセニル、インデニル、フェナンスレニル等を包含する。特にフェニルが好ましい。

【0101】

式IIにおける「置換基を有していてもよいアリール」の置換基としては、ヒドロキシ、ハロゲン、置換基〔ハロゲン、カルボキシ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノアリール等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキルまたはカルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルキル、置換基〔ハロゲン、カルボキシ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリールオキシカルボニル、置換基（低級アルキル、カルバモイル等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等〕を有していてもよい低級アルケニル、置換基（ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、低級アルキルアミノ等）を有していてもよい。

【0102】

低級アルコキシ、カルボキシ、置換基（アシルオキシ；低級アルキルアミノ；アルキレンジオキシもしくはハロゲンで置換されていてもよいアリール；ヘテロ環等）を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、低級アルキレンジオキシ、アシル、アシルオキシ、置換基（低級アルキル、アシル等）を有していてもよいアミノ、ニトロ、置換基〔置換基（カルボキシ；低級アルキルもしくはアロイルで置換されていてもよいアミノ；アリールで置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル；ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されていてもよいアリール等）を有していてもよい低級アルキル、置換基（アリール等）を有していてもよいシクロアルキル、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよい低級アルケニル、置換基（低級アルキル、アリール等）を有していてもよいアミノ、置換基（低級アルキルアミノ、アリール等）を有していてもよいアリール、アリールスルホニル等〕を有していてもよいカルバモイル、アリール、アリールオキシ、ヘテロ環または置換基（低級アルキル、低級アルキレンジオキシで置換されていてもよいアリールアルキル、シクロアルキル、カルバモイル、ヘテロ環等）を有していてもよいヘテロ環カルボニル等が挙げられ、1以上の任意の位置がこれらの置換基で置換されていてもよい。

【0103】

式IIにおける「アリールオキシ」、「アリールスルホニル」、「アリールアミノ」のアリール部分は上記「アリール」と同様であり、「置換基を有していてもよいアリールオキシ」、「置換基を有していてもよいアリールスルホニル」の置換基部分も、上記アリー

ルの置換基と同様である。

【0104】

式 I I における「置換基を有していてもよいベンジル」は、ベンジルのメチレン部分に上記「置換基を有していてもよい低級アルキル」の置換基または低級アルキル基を有していてもよく、フェニル部分に上記「置換基を有していてもよいアリール」の置換基を有していてもよい。メチレン部分の置換基として具体的には低級アルキル、アリール等が挙げられる。

【0105】

式 I I における「ヘテロ環」とは、O、S および N から任意に選択されるヘテロ原子を環内に 1 以上有するヘテロ環を意味し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イソキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、フリルおよびチエニル等の 5 ～ 6 員の芳香族ヘテロ環や、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プテリジニル、ベンズイソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、キサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル等の縮合芳香族ヘテロ環、エチレンオキシジニル、ジオキサニル、チイラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホニル等の脂環式ヘテロ環を包含する。

【0106】

式 I I における「置換基を有していてもよいヘテロ環」の置換基としては、ヒドロキシ、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル（例えば非置換低級アルキル等）、低級アルケニル、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいカルバモイル（例えば非置換カルバモイル等）、アリール、ヘテロ環等が挙げられ、1 以上の任意の位置に置換基を有していてもよい。

【0107】

式 I I における「ヘテロ環カルボニル」および「置換基を有していてもよいヘテロ環カルボニル」のヘテロ環部分および置換基も上記「ヘテロ環」および「置換基を有していてもよいヘテロ環」と同様である。好ましい「ヘテロ環カルボニル」の例としてはモルホルルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニル、ピリミジニルピペラジニルカルボニル、シクロヘキシルピペラジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ビピペリジルカルボニル等が挙げられる。

【0108】

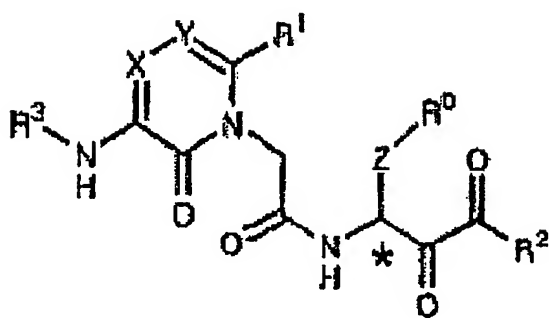
式 (I I) で表されるキマーゼ阻害剤のうち、4- [1- { [ビス (4-メチルフェニル) メチル] カルバモイル} - 3- (2-エトキシベンジル) - 4-オキソアゼチジン-2-イルオイル] 安息香酸は、ハムスター心筋梗塞モデルにおける単独の効果が既に報告されており (Life Sci 2002 年 71 巻 437 頁)、耐糖能異常に関する各種疾患において著明な効果を期待し得るものである。

【0109】

本発明におけるキマーゼ阻害剤として、下記式 (I I I) で表される国際公開第 98/09949 号パンフレットにて開示されているキマーゼ阻害剤を挙げることができる。

【0110】

【化5】



(III)

〔式 (I I I) 中、 R^0 はフェニル基であり、その環上には下記に定義される基Aから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある (基A; 基Aはハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、またはハロゲン置換低級アルキル基を示す。)。 R^1 は (i) アリール、(ii) ヘテロアリール、または (iii) C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基であり、それぞれ独立に、基Aについて定義された置換基を1つまたはそれ以上有することがある; または R^1 は前記 (i) ~ (iii) の基上に OR^a 、 $COOR^a$ 、 $CONR^b R^c$ 、 $NR^b R^c$ 、 $NR^b CHO$ 、 $NR^b COR^a$ 、 $SO_2 OR^a$ 、 $SO_2 R^a$ 、 $CONR^b SO_2 R^a$ 、及び $P(O)(OR^a)_2$ よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある (この中で、 $R^a \sim R^c$ は独立に水素、低級アルキルまたは置換低級アルキル; または $R^a \sim R^c$ は独立にアリール (1~7C) アルキル、ヘテロアリール (1~7C) アルキル、アリール及びヘテロアリールであり、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上、通常1ないし3個の置換基を有することがある。また置換低級アルキルは置換基としてハロゲン、ニトロ、水酸基から選ばれる原子または基を1ないし3個有する。); あるいは R^1 は前記 (i) ~ (iii) の基上に下記に定義される環状基Gを、置換基として一つまたはそれ以上有する場合がある (環状基G; 環状基Gは酸素原子または窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有しても良い。)。 R^2 は (1~8C) アルキル、アリール (1~7C) アルキル、ヘテロアリール (1~7C) アルキル、アリール、; または R^2 は前記に定義された基Bもしくは基Bを置換基として有する (1~8C) アルキル; あるいは前記に定義された環状基Gを置換基として有する (1~8C) アルキルを示す。 R^3 は水素; または R^3 は (i) $D(CH_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ 、あるいは (iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ であるアシル基、; または R^3 は $D(CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ あるいは $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ であるスルホニル基 (ここで基Dは水素、C1~6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、アリール基、ハロゲン低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシ、アミノ、低級アルコシアミノ、ハロゲン低級アルキルアミノ、 $R^b R^c N$ 、 $R^b R^c N \cdot O$ 、 $R^a O$ 、 R^a 、 $R^a OCO$ 、 $R^b R^c NCO$ 、 $R^a SO_2 NR^b$ 、 $R^a S$ 、及び前記に定義された環状基Gを示す。また基Eは炭素数1ないし6の2価の架橋基を示す。); または R^3 は基 $R^b R^c NCO$ で示されるウレア基; または R^3 は、 $R^b R^c N \cdot CS$ で示されるチオウレア; または R^3 は R^a である。X及びYは、それぞれ独立に窒素原子または炭素原子を示し、 $R^a \sim R^c$ で表される基で置換されていてもよい。Zはポリメチレン基を示し、ポリメチレン基上の水素原子は独立に R^a 、 R^b で置換されてもよい。]

【0111】

式I I Iの化合物において、基Aはハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基およびハロゲン置換低級アルキル基から選択される基を示す。基Bは OR^a 、 $COOR^a$ 、 $CONR^b R^c$ 、 $NR^b R^c$ 、 $NR^b CHO$ 、 $NR^b COR^a$ 、 $SO_2 OR^a$ 、 $SO_2 R^a$ 、 $CONR^b SO_2 R^a$ および $P(O)(OR^a)_2$ よりなるから選択される基を示す。

【0112】

$R^a \sim R^c$ は独立に水素、低級アルキル、アリール（1-7C）アルキル、ヘテロアリール（1-7C）アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選ばれる基を示し、これらの内、アリールまたはヘテロアリールの環上には前記に定義された基Aから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有してもよい。環状基Gは、酸素原子または窒素原子を1ないし3の範囲で含む5または6員環からなる複素環基を示し、置換基を有してもよい。基Dは水素、C1-6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル等のハロゲン低級アルキル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ等のハロゲン低級アルコキシ、メトキシアミノ等の低級アルコキシアミノ、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ等のハロゲン低級アルキルアミノ、 $R^b R^c N$ 、 $R^b R^c N \cdot O$ 、 $R^a O$ 、 R^a 、 $R^a O$ 、 CO 、 $R^b R^c NCO$ 、 $R^a SO_2 NR^b$ 、 $R^a S$ 、および前記に定義された基Gを示す。基Eは、炭素数1ないし6の2価の架橋基を示し、酸素、窒素、硫黄から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含んでもよく、例えば2価のベンゼン核であるフェニレン、2価のヘテロアリール核であるヘテロアリーレン、1, 4-ピペラジンジールおよび2価のC1-6の直鎖または分岐鎖の脂肪族架橋基、例えばメチレン、ジメチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレンあるいは環状の脂肪族架橋基、例えばシクロヘキシレン、1, 4-シクロヘキサジエニレン等が挙げられる。

【0113】

式IIIにおけるハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を示す。アルキルおよびアルコキシ等におけるアルキル鎖は直鎖ならびに分岐鎖の両方あるいは環状のアルキルを示し、炭素数は1ないし20が好ましい。低級アルキルおよび低級アルコキシは、炭素数が1から6までを有する分枝または直鎖の基を示す。低級アシロキシは、カルボニル基に結合するアルキル鎖の炭素数が1から約6までのものを示す。アリールは、フェニル基およびオルト位で縮環した、少なくとも1環が芳香環である9から10個の環構成原子から形成される炭素環および複素炭素環基を示す。ヘテロアリールは、炭素、酸素、窒素および硫黄からなるグループから選択される2から4個の異原子を含み、5から6個の環構成原子から形成される単環の芳香環あるいはオルト位で縮環した約8から10個の環構成原子から形成される複環複素環基を示す。

【0114】

化学式IIIにおける「*」で示したキラル中心の位置で非対称に置換された炭素原子により、式IIIで表される化合物は単一の光学活性体、あるいはラセミ体として存在する。化学式IIIの化合物がさらに1つのキラル元素を有する場合は、化学式IIIで表される化合物は単一のジアステレオマー、あるいはジアステレオマーの混合物として存在する。これらは、いずれも単離し得る可能性がある。本発明においては化学式IIIの化合物として個々のジアステレオマーからジアステレオマー混合物まで含み、さらに化学式IIIの化合物として個々のエナンチオマーからエナンチオマーの混合物までを全て包含するものである。当業者には理解されるように、化学式IIIの連続したジカルボニル構造は溶媒和物、特に水和物として存在する場合がある。従って化学式Iの化合物に関する溶媒和物は本発明に包含される。化学式IIIの化合物は上記溶媒和物の他にも、例えば溶媒和物の互変異性体等のように様々な多型を示す場合がある。従って本化合物IIIにおいては、どのような多型、ラセミ体、光学活性体または溶媒和物であれ、キモトリプシン様酵素に対して阻害作用を有する化合物は、その全てを包含する。

【0115】

以下の項目に基の具体的な例示を行うが、それらは単なる例示であり、それらに限定されるものではない。

【0116】

好ましい基Aとしてはフッ素、塩素、臭素、ニトロ、水酸基、メチル、エチル、メトキシである。

【0117】

R^a 、 R^b または R^c としては、例えば水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イ

ソプロピル等の低級アルキル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等のアリール（1-7C）アルキル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル、フリルメチル、フリルエチル、フリルプロピル等のヘテロアリール（1-7C）アルキル、フェニル、ハロゲン置換フェニル等のアリール、ピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニル等のヘテロアリールである。基Bまたは基D等における OR^a としては例えばヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブトキシ、ベンジルオキシ、ピリジルメチルオキシ、フェノキシ、ピリジルオキシ、ピロリジノオキシ等、である。基Bまたは基D等における $COOR^a$ としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ピリジルメチルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル等である。基Bまたは基D等における $CONR^bR^c$ としては、例えばジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル等である。基Bまたは基D等における NR^bR^c としては、例えばモノメチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等である。基B等における NR^bCHO としては、例えばホルミルアミノ、ホルミルメチルアミノ等である。基B等における NR^bCOR^a としては、例えばメチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、メチルカルボニルメチルアミノ等である。基B等における SO_2OR^a としては、例えばスルホン酸基等があげられる。基B等における SO_2R^a としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、 ι -ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ピリジルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル等である。基B等における $CONR^bSO_2R^a$ としては、例えばメチルスルホニルアミノカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、フェニルメチルアミノスルホニルカルボニル等があげられる。基B等における $P(O)(OR^a)_2$ としては、例えばジエチルホスホノ、ジフェニルホスホノ、ジベンジルホスホノ等があげられる。基Bとして好ましい基はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、フェニルメチルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ピリジルメチルオキシ、ピリジルエチルオキシ、ピリジルプロピルオキシ、フリルメチルオキシ、フリルエチルオキシ、フリルプロピルオキシ、ピリジルオキシエチルオキシ、ピリジルオキシプロピルオキシである。基Gとしては、例えば、5ないし6員環のヘテロアリールまたは5ないし6員環のヘテロ原子を含む脂肪族環式基が挙げられ、好ましい基は、4-モルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルおよび2-オクソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル、2-ピリジルオキシである。基Dとして好ましい基は水素、メチル、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルオキシ、メチルオキシアミノ、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ、フェニルメチルアミノ等である。 R^3 における $D(CH_2)_{0-3} \cdot CO$ としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロプロパンカルボニル、バレリル、ブチリル、シクロプロピルメチルカルボニル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ピリジルカルボニル、ベンゾイル、テトラヒドロ-2-フロイル、テトラヒドロ-3-フロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、 ι -ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ヒドロキシオキサリル等をあげることができる。 R^3 における $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ あるいは $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ であるアシル基としては、4-[1-(4-モルホリン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピロリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピペリジン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、フェニルスルホニルアミノカルボニル、等をあげることができる。 R^3 における $D(CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ と

しては、たとえばトルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ピリジルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェナシルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、*t*-ブチルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、ピリジルアミノスルホニル、ピリジルメチルアミノスルホニル等をあげることができる。 R^3 における $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ としては、ベンゾイルアミノスルホニル等をあげることができる。 R^3 における $R^b R^c N \cdot CS$ で示されるチオウレアとしては、メチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル、ブチルアミノチオカルボニル、イソプロピルアミノチオカルボニル、バレリルアミノチオカルボニル、ベンジルアミノチオカルボニル等をあげることができる。 R^0 として好ましい基は、フェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、ニトロ、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基から選択される1つから4つまでの置換基を有する場合がある。 R^1 として好ましい基は、フェニル、フリル、チエニル、またはピリジルであり、これらの環上には基Aで定義される置換基を一つまたは二つ有する事がある。 R^2 として好ましい基は、(C1~4) アルキル、アリール (C1~3) アルキル、および既に定義された基Gを置換基として有するG (C1~3) アルキルである。より望ましいものは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ピリジルメチル、ピリジリエチル、ピリジルプロピル、フリルメチル、フリリエチル、フリルプロピル、ピリジルオキシメチル、ピリジルオキシエチル、ピリジルオキシプロピル、あるいは4位にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ベンジル、またはピリジルメチルから選択される置換基を有することがあるピペラジーン-1-イル (C1~3) アルキル、ピペリジーン-1-イル (C1~3) アルキル、4-モルホリン-4-イル (C1~3) アルキル、2-ピリジルオキシ (C1~3) アルキル、ピロリジーン-1-イル (C1~3) アルキル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジーン-1-イル (C1~3) アルキル、メトキシカルボニル (C0~3) アルキル、エトキシカルボニル (C0~3) アルキル、プロピルオキシカルボニル (C0~3) アルキル、ブチルオキシカルボニル (C0~3) アルキル、ベンジルオキシカルボニル (C0~3) アルキル、*t*-ブトキシカルボニル (C0~3) アルキル、フェニルオキシカルボニル (C0~3) アルキル、ニトロフェニルオキシカルボニル (C0~3) アルキル、プロモフェニルオキシカルボニル (C0~3) アルキルである。さらに好ましいものは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-4-イル (C1~3) アルキル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジーン-1-イル (C1~3) アルキル、2-ピリジルオキシ (C1~3) アルキル、エトキシカルボニル (C0~3) アルキル、4-メチルピペラジーン-1-イルカルボニル (C1~3) アルキルである。 R^3 として好ましい基は、水素、ホルミル、アセチル、プロピオニル、シクロプロパンカルボニル、バレリル、ブチリル、シクロプロピルメチルカルボニル、ピバロイル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、ピリジルカルボニル、ベンゾイル、テトラヒドロ-2-フロイル、テトラヒドロ-3-フロイル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、*t*-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ヒドロキシオキサリル、4-[1-(4-モルホリン-4-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピロリジーン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、[4-(1-ピペリジーン-1-イル)カルボニル]ベンゼンカルボニル、トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、ホルムアミノベンゼンスルホニル、ニトロベンゼンスルホニル、メトキシベンゼンスルホニル、ピリジルスルホニル、ピリジルメチルスルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、

プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、 ι -ブチルスルホニル、ベンジルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、フェナシルスルホニル、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、 ι -ブチルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、ピリジルアミノスルホニル、ピリジルメチルアミノスルホニル、メチルアミノチオカルボニル、エチルアミノチオカルボニル、プロピルアミノチオカルボニル、ブチルアミノチオカルボニル、イソプロピルアミノチオカルボニル、バレリルアミノチオカルボニル、ベンジルアミノチオカルボニル（ここでフェニルまたはヘテロアリールを部分構造とする場合は、一つまたは二つのハロゲノ基あるいはメチル基を環上に有する事がある）、あるいはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 ι -ブチル、ベンジル、フェネチル、チアゾリル、ピリジルメチル、5-テトラゾリルメチルである（ここでフェニルまたはヘテロアリールを部分構造とする場合は、一つまたは二つのハロゲノ基あるいはメチル基を環上に有する事がある）。XおよびYとして好ましい元素は炭素または窒素である。

【0118】

Zとして好ましい基は炭素数1ないし3のポリメチレン基であり、より好ましくはメチレン基である。(C1-8)の直鎖および分岐鎖アルキルとして特に有用な基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、アミル、イソアミル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルである。また環状アルキルとして特に有用な基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。アリール(C1-7)アルキル、ヘテロアリール(C1-7)アルキルにおけるアルキレンに関して有用な基はメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンおよびヘプタメチレンである。アリールとして特に有用な基はフェニルである。ヘテロアリールとして特に有用な基はピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニルである。好ましいアリール(C1-7)アルキルとしてはフェニルメチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルイソプロピル、フェニルブチル、フェニルイソブチル、フェニルアミル、フェニルイソアミル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル等があげられ、ヘテロアリール(C1-7)アルキルにおける好ましいものとしては、ヘテロアリールがピリジル、ピリミジニル、フリルおよびチエニルの場合にもフェニル基の場合と同様なものが挙げられる。低級アルキルとして特に有用な基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよび ι -ブチルである。低級アルコキシ基として特に有用な基はメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシおよびブトキシである。ハロゲンとして特に有用な基はフッ素、塩素および臭素である。

【0119】

式(III)の化合物の特別のグループは、 R^0 、 R^2 、 R^3 、X、Y、およびZが上記したものいずれかで、 R^1 がフェニルである。より特定した化学式(I)の化合物の特別なグループの1つは各記号が下記の意味を示す化合物である。 R^0 はフェニル基であり、その環上には基Aとしてハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基から選択される1つから3つまでの置換基を有する場合がある。

【0120】

R^1 はフェニル基であり、その環上には前記に定義された基Aを独立に一つ以上有する事がある。；または R^1 は OR^a 、 $COOR^a$ 、 $CONR^bR^c$ 、 NR^bR^c 、 NR^bCH_2O 、 NR^bCOR^a 、 SO_2OR^a 、 SO_3R^a 、 $CONR^bSO_2R^a$ および $P(O)(OR^a)_2$ よりなる基Bから選択される1つまたはそれ以上の置換基を有する場合がある。 R^2 はピリジルオキシ(C1-4)アルキルを示す。 R^3 は水素；または R^3 は(i) $D \cdot (H_2)_{0-3} \cdot CO$ 、(ii) $D \cdot CO \cdot E \cdot CO$ 、あるいは(iii) $D \cdot SO_2 \cdot E \cdot CO$ であるアシル基、あるいは $D \cdot (CH_2)_{0-3} \cdot SO_2$ および $D \cdot CO \cdot E \cdot SO_2$ であるスルホニル基、（ここで基Dは水素、C1-6の直鎖、分岐鎖あるいは環状のアルキル基、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ、 $COOR^a$ 、 $CONR^bR^c$ 、 NR^bR^c または定

義された基Gを示す；または R^3 は、 $R^b R^c N \cdot CS$ で示されるチオウレア；また基Eは独立に、フェニル、ヘテロアリール、1, 4-ピペラジンジール、シクロヘキシル、1, 4-シクロヘキサジエニルを示す；または R^3 は R^a である。XおよびYは、それぞれ独立に窒素原子または無置換炭素原子を示す。Zは $-CH_2-$ を示し、2つの水素原子は独立に R^a 、 R^b で置換されてもよい。より特定した化学式(I)の化合物の特別なグループは、 R^0 がフェニル基（フェニル基は独立に1つまたは2つのハロゲン、水酸基またはメチル基を有することがある）、 R^2 がメチル、ブチル、フェニルプロピル、4-モルホリン-4-イル-プロピル、1-(エトキシカルボニル)プロピル、4-メチルピペラジン-1-イル-プロピル、2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-1-イル-プロピル、2-ピリジルオキシプロピル、 R^3 が水素、ホルミル、XおよびYは無置換の炭素または窒素、Zが無置換のメチレン基である。さらに特定すれば、 R^0 はフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルである。

【0121】

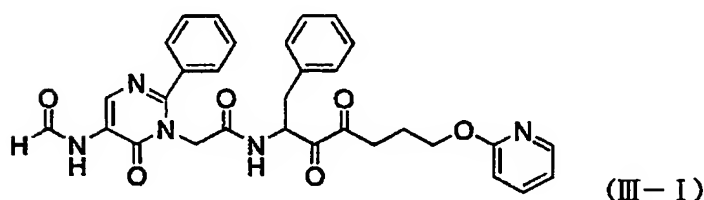
また式I I Iの化合物の薬理学的に許容される塩としては特に限定はなく、例えば式I I Iの化合物が酸性化合物のときはその薬理学的に許容される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩または第一ないし第三級低級アルキルアミン等の薬剤学的に許容されるカチオンを生じる有機塩基から得られる塩；(B)化学式(I I I)の化合物が塩基性化合物であるとき、その薬理学的に許容される塩が薬剤学的に許容されるアニオンを生じる酸例えば塩酸、硫酸、スルホン酸、燐酸等の酸を用いる事により生成する酸付加塩等が挙げられる。

【0122】

特に、式(I I I)で表される化合物のうち、次式(I I I-I)で示す化合物はイヌ心筋梗塞モデルにおいて経口投与による有効性が報告されており(第75回日本薬理学会年会報告)、耐糖能異常が関与する疾患等において、本発明におけるキマーゼ阻害剤としての有用性が期待し得る。

【0123】

【化6】

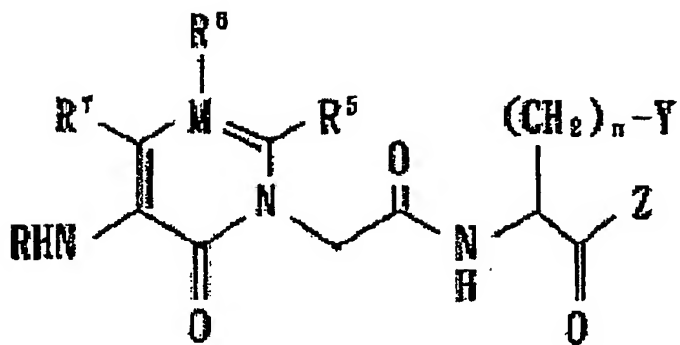


【0124】

本発明のキマーゼ阻害剤として、下記式(I V)で示される国際公開第98/18794号パンフレットで開示されている化合物も挙げることができる。

【0125】

【化7】

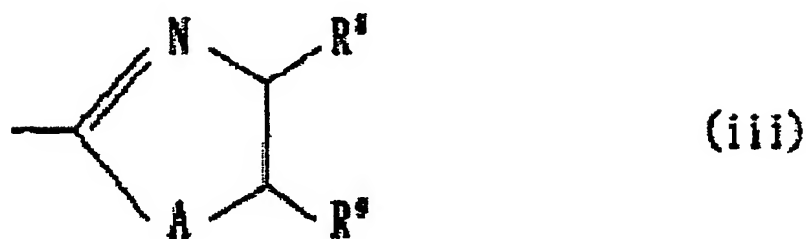
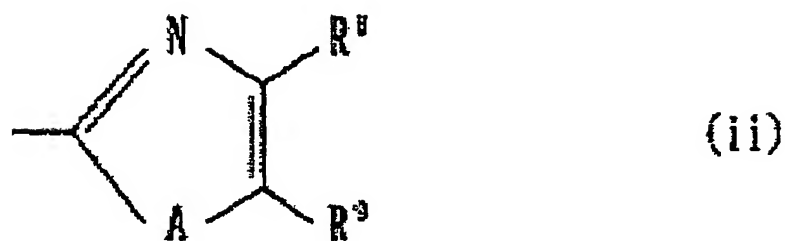
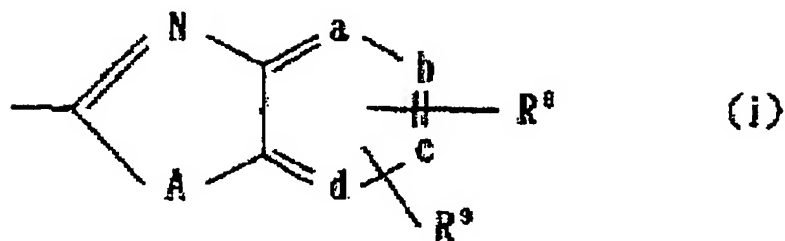


(IV)

〔式 (IV) 中、Rは水素原子、アルキル、-CHO、-CONH₂、-COR¹、-COOR¹、-CONHOR¹、-CONHR¹、-CONR¹R^{1'}、-CONHSO₂R¹、-COSR¹、-COCOR²、-COCOOR²、-CONHCOOR²、-CONR³R⁴、-CSXR¹、-SO₂WR¹、-SO₂NR¹R^{1'}、または-SO₂E (上記式中、R¹、R^{1'}は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、R²、R³、R⁴は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、また-NR³R⁴は一緒になってヘテロサイクルを示してもよく、Xは単結合、-NH-、-O-、または-S-を示し、Wは単結合、-NH-、-NHCO-、-NHCOO-、または-NHCONH-を示し、Eは水酸基またはアミノを示す。)を示し、R⁵、R⁶、R⁷は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルを示すか、またはR⁵、R⁶、R⁷のうち1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルを、残りは水素原子を示し、Mは炭素原子または窒素原子を示し、但し、Mが窒素原子である場合はR⁶は存在せず、Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、Zは式 (i) 式 (ii) または式 (iii) 〕

【0126】

【化 8】



〔式中、 R^8 、 R^9 は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{10}R^{10'}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONHSO_2R^{10}$ または $-CONR^{10}R^{10'}$ 、(R^{10} 、 $R^{10'}$ は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはトリフルオロメチルを示し、また $-NR^{10}R^{10'}$ は一緒になってヘテロサイクルを示してもよい。)を示し、A は $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^{12}-$ (R^{12} は水素原子、アルキル、シクロアルキル、またはシクロアルキルアルキルを示す。)を示し、a、b、c、d は全て炭素原子であるか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示す。〕で表される基を示し、n は 0 または 1 を示す。なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、又はヘテロサイクルアルキルは、それぞれ置換基を有していてもよい。〕

【0127】

式 (I V) であらわされる化合物において、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{10}$ におけるアルキルとは、好ましくは炭素数 1~6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} 、Y におけるシクロアルキルとは、好ましくは炭素数 3~7 で、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} におけるシクロアルキルアルキルとは、そのシクロアルキル部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1~3 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばシクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、3-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチル

メチル等が挙げられる。

【0128】

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、Yにおけるアリールとは、好ましくはフェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基で8～10個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えばインデニル等）等が挙げられる。

【0129】

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{10}$ におけるアリールアルキルとは、そのアリール部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。

【0130】

$R^5 \sim R^7$ におけるアリールアルケニルとは、そのアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数2～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば3-フェニル-2-プロペニル、4-フェニル-3-ブテニル、5-フェニル-4-ペンテニル、6-フェニル-5-ヘキセニル、3-(1-ナフチル)-2-プロペニル、4-(2-ナフチル)-3-ブテニル等が挙げられる。

【0131】

$R^8 \sim R^{10}$ におけるアリールアルケニルとは、そのアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数3～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば3-フェニル-2-プロペニル、4-フェニル-3-ブテニル等が挙げられる。

【0132】

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、Yにおけるヘテロアリールとは、好ましくは炭素および1～4個のヘテロ原子（酸素、硫黄または窒素）を有する5～6員環基、またはそれから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリール、特にベンズ誘導体、もしくはプロペニレン、トリメチレンもしくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、ならびにその安定なN-オキシド等が挙げられる。例えば、ピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾキサジニル等が挙げられる。

【0133】

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ におけるヘテロアリールアルキルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルキル部は好ましくは炭素数1～3で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル等が挙げられる。

【0134】

$R^5 \sim R^7$ におけるヘテロアリールアルケニルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数2～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば3-(2-ピリジル)-2-プロペニル、4-(3-ピリジル)-3-ブテニル、5-(2-ピロリル)-4-ペンテニル、6-(2-チエニル)-5-ヘキセニル等が挙げられる。

【0135】

$R^8 \sim R^{10}$ におけるヘテロアリーラルケニルとは、そのヘテロアリール部は上記と同様であり、そのアルケニル部は好ましくは炭素数 3～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば 3-(2-ピリジル)-2-プロペニル、4-(2-ピリジル)-3-ブテニル等が挙げられる。

【0136】

R^1 、 $R^{1'}$ で表されるヘテロサイクルとは、炭素および 1～4 個のヘテロ原子（酸素、硫黄または窒素）を有する 4～6 員環基で、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、オキシチオモルホリニル、ジオキシチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサシクロヘキシル等が挙げられる。

【0137】

$-NR^3R^4$ 、 $-NR^9R^{10}$ で表されるヘテロサイクルとは、炭素および少なくとも 1 個の窒素を有しさらに他のヘテロ原子（酸素または硫黄）を有していてもよい 4～6 員環基で、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、オキシチオモルホリノ、ジオキシチオモルホリノ等が挙げられる。

【0138】

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} におけるヘテロサイクルアルキルとは、そのヘテロサイクル部は上記（ R^1 、 $R^{1'}$ ）と同様のもの等が挙げられ、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～3 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばアゼチジニルエチル、ピロリジニルプロピル、ピペリジニルメチル、ピペリジノエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルプロピル、モルホリノメチル、チオモルホリニルエチル、オキシチオモルホリニルエチル、ジオキシチオモルホリニルエチル、テトラヒドロピラニルプロピル、ジオキサシクロヘキシルメチル等が挙げられる。

【0139】

R^8 におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。 R^8 におけるパーフルオロアルキルとは、好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル等が挙げられる。

【0140】

R^8 におけるアミノアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシル等が挙げられる。

【0141】

R^8 におけるアルキルアミノアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数がそれぞれ 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノプロピル、エチルアミノブチル、メチルアミノペンチル、メチルアミノヘキシル等が挙げられる。

【0142】

R^8 におけるジアルキルアミノアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数がそれぞれ 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノプロピル、ジエチルアミノブチル、ジメチルアミノペンチル、ジメチルアミノヘキシル等が挙げられる。 R^8 におけるアルコキシアルキルとは、そのアルコキシ部は好ましくは炭素数 1～6、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～6 で、それぞれ直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシメチル、メトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル等が挙げられる。

【0143】

R^8 におけるヒドロキシアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル等が挙げられる。

【0144】

R^9 、 R^{10} におけるアルケニルとは、好ましくは炭素数 3～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば 2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

【0145】

なお、上記置換基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキルは、以下に示す 1 個以上の置換基によってそれぞれ置換されていてもよい。

【0146】

これら置換基の置換基としては、例えば、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、 $-\text{COOR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOR}^a$ 、 $-\text{OCH}_2\text{COOR}^a$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{SO}_2\text{T1}$ 、 $-\text{CONR}^d\text{SO}_2\text{T1}$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^g\text{CHO}$ 、 $-\text{NR}^g\text{COT2}$ 、 $-\text{NR}^g\text{COOT2}$ 、 $-\text{NR}^h\text{CQNR}^i\text{R}^j$ 、 $-\text{NR}^k\text{SO}_2\text{T3}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^l\text{R}^m$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^n\text{COT4}$ 等が挙げられる。

【0147】

ここで、上記置換基の置換基において、ハロゲン、アルキル、アリールアルキルは前述と同様のものが挙げられる。アルコキシは、好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。アルキルチオは、好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

【0148】

アシルオキシは、好ましくは炭素数 1～6 で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

【0149】

また、 $R^a \sim R^n$ は、水素、アルキル（前述と同様）、アリールアルキル（前述と同様）を示す。なお、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^i\text{R}^j$ 、 $-\text{NR}^l\text{R}^m$ は、当該隣接した窒素と一緒にあってヘテロサイクル（前述の $-\text{NR}^3\text{R}^4$ および $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ で例示されたものと同様であり、これは上述の置換基により置換されていてもよい）を示してもよく、さらに $-\text{NR}^e\text{R}^f$ は $=\text{O}$ を有するヘテロアリール（例えば 2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジノン-2-オン-3-イル、2-ベンゾキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等）を示すこともできる。T1～T4 は、前述の R^1 と同様の基を示し、これは上述の置換基により置換されていてもよい。

【0150】

Q は $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を示す。

【0151】

化合物 IV において、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ 基が結合している不斉炭素により、化合物 IV は光学活性体およびラセミ体として存在することができるが、当該ラセミ体は自体公知の手法により各光学活性体に分離することができる。また、化合物 IV がさらに付加的な不斉炭素を有している場合には、その化合物はジアステレオマー混合物として、もしくは単一のジアステレオマーとして存在することができるが、これらもまた自体公知の手法により各々分離することができる。

【0152】

化合物 IV は多形 (polymorphism) を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができるが、さらに、溶媒和物（例えば、ケトン溶媒和物、水和物等）として存在することができる。従って、本発明は、上記のようないかなる立体

異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、溶媒和物、およびそれらの任意の混合物等を包含するものである。

【0153】

化合物 I V が酸性化合物の場合、その薬理学上許容されうる塩としては、アルカリ金属塩（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩）、アルミニウム塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩（例えば、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン等との塩）等が挙げられる。

【0154】

化合物 I V が塩基性化合物の場合、その薬理学上許容されうる塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。

【0155】

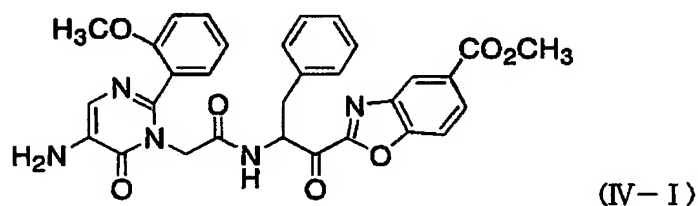
本発明化合物において、好ましい化合物としては、式 I V において Y が置換基を有していてもよいアリールである化合物；式 I V において Z が $-CF_2R^8$ 、または $-CF_2CONR^9R^{10}$ である化合物；式 I V において R^5 、 R^6 、 R^7 のうち 1 つが置換基を有していてもよいアリール、残りが水素である化合物（但し M が窒素の場合は R^6 は存在しない）等が挙げられる。

【0156】

式 I V で表される化合物のうち、次の式 (IV-I) で表される化合物は、経口投与によるキマーゼ阻害活性がマウスアレルギーモデル等で報告されており（国際公開第 00/51640 号パンフレット、J. Med. Chem., 2001, 44 巻、1286 頁）、耐糖能異常に関与する各種疾患において、本発明におけるキマーゼ阻害剤の効果を期待し得る。

【0157】

【化 9】



【0158】

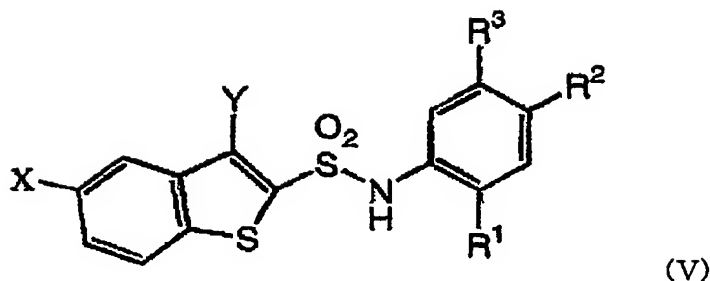
現在のところ上述した以外にも、多くのキマーゼ阻害剤が報告されている。それらいずれも、本発明におけるキマーゼ阻害剤として用いることにより、耐糖能異常やこれに伴う各種疾患において有用な可能性を有する。

【0159】

例えば、WO 02/22595 に記載の式 (V) であらわされる化合物を挙げることができる。

【0160】

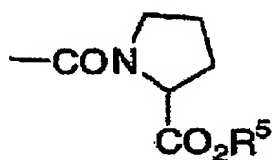
【化10】



〔式中、Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、Yは低級アルキル基を、 R^1 及び R^2 はそれぞれ異なってもよく、水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、炭素数1～4個のアシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニルメチルチオアセチル基、ニトロ基、 $-\text{CONHR}^4$ (式中、 R^4 は水素原子、低級アルコキシカルボニルメチル基、カルボキシメチル基又は $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{COOR}^5$ (式中、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を示す)を示す)、

【0161】

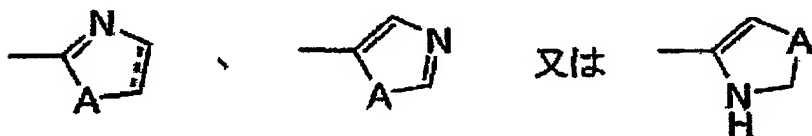
【化11】



で表される基 (式中、 R^5 は前記と同義である)、 CO_2R^5 (式中、 R^5 は前記と同義である) で置換されていてもよい

【0162】

【化12】



(Aは、O、S又はNHを、点線部分は単結合又は二重結合を示す) で表される単環複素環基、ヒドロキシ低級アルキル基又はシアノ基 (ただし、 R^1 と R^2 は同時に水素原子ではない)、 R^3 は水素原子、低級アルコキシ基又は低級アルキル基を示す] により表されるN置換ベンゾチオフェンスルホンアミド誘導体。

【0163】

また、上記以外に既に提案されているキマーゼ阻害剤としては、例えば、国際公開第01/322214号パンフレット、国際公開第02/18378号パンフレット、国際公開第01/122261号パンフレット、国際公開第01/32621号パンフレット、国際公開第02/122595号パンフレット、特開平11-48739号公報、特開平11-1479号公報、特開平10-251239号公報、特開平8-208654号公報、特開2001-97957号公報、特開2000-95770号公報等の開示されているものがある。

【0164】

本発明で用いるキマーゼ阻害剤は、ヒトキマーゼ活性を強く阻害するものである。具体的には、 IC_{50} が1000 nM以下が好ましく、より好ましくは0.01 nM以上1000 nM未満、さらにより好ましくは0.05 nM以上500 nM未満である。このよう

な優れたヒトキマーゼ阻害活性を有する薬剤は、耐糖能異常を伴う糖尿病をはじめとする種々の循環器系疾患に対する臨床応用可能な予防剤及び／または治療剤として使用することができる。

【0165】

本発明における薬剤は、キマーゼ阻害剤を有効成分として含有していればよく、どのような形態の薬剤であっても構わない。

【0166】

薬剤の形態としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、又はカプセル剤等の剤型がある。薬剤の形態は、固体又は液体同士でもよいし、固体と液体でもよいし、特に限定されない。投与方法としては、経口又は非経口であってもよい。

【0167】

本発明におけるキマーゼ阻害剤のなかで、式(I)で表されるベンズイミダゾール誘導体は、製薬学的に許容される担体とともに医薬組成物として、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与されることが好ましい。

【0168】

本発明の医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば経口投与の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、又はカプセル剤等の剤型が挙げられる。

【0169】

ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、及び／又は崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、又は散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、又はシロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、及び／又は植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。

【実施例】

【0170】

本発明を以下に実施例によって具体的に説明する。しかし、本発明の範囲はこれらの実施例によっていかなる意味においても制限されない。

【0171】

[実施例1]

耐糖能異常の改善作用 22週令の野性型マウス(C57Black)(Wild)、TGM(ヒトキマーゼ遺伝子発現マウス)、及び10週令より12週間継続してキマーゼ阻害剤(Chymase Inhibitor:ChI、化合物番号26の硫酸塩)を0.1%混餌によって投与したTGM(TGM/ChI)の3群を一晩絶食状態に置き、1.5g/kgグルコースを経口投与、60分後の血中グルコース濃度とインスリン濃度を測定した。

【0172】

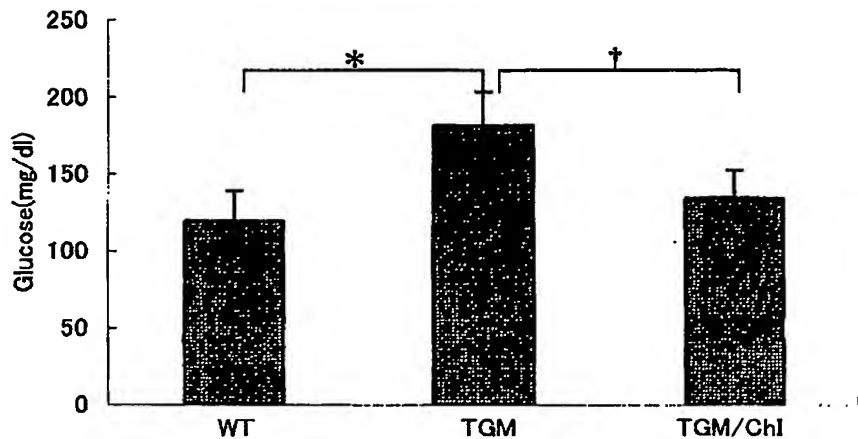
結果:

糖負荷後60分での血中グルコース濃度は、Wild:119±20mg/dl, TGM:181±22mg/dl, TGM/ChI:134±18mg/dl†(mean±S.D, *p<0.01v.s Wild, p=0.01v.s TGM)となり、糖負荷後のTGMで有意な血中グルコース濃度の上昇を認めたが、ChIの投与によりこれを有意に抑制した(表12)。

一方、同時点での血中インスリン濃度は、Wild:386±97ng/l, TGM:809±288ng/l, TGM/ChI:425±158ng/l(mean±S.D)となり、グルコース濃度同様TGMで有意な高値となったが、ChIの投与により有意な抑制を示した(表13)。

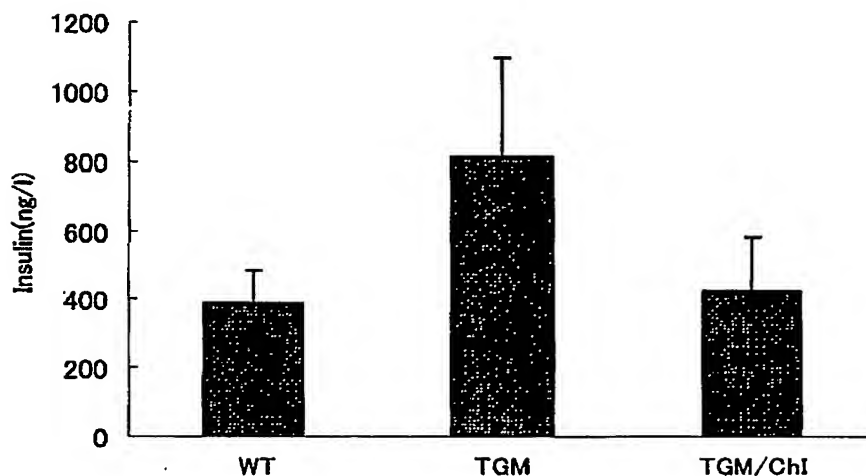
【0173】

【表 12】



【0174】

【表 13】



【0175】

ヒトキマーゼ遺伝子発現マウスは野生型マウスと比較すると、血糖値ならびに血中インスリン値が有意に高く、ヒトキマーゼの発現によって耐糖能異常が引き起こされることが明らかとなった。また、キマーゼ阻害薬投与によって血糖値ならびに血中インスリン値は顕著に低下し、耐糖能異常ならびにインスリン抵抗性を改善することが明らかとなった。したがって、本発明で用いるキマーゼ阻害剤のベンズイミダゾール誘導体は、ヒトキマーゼによって誘発される耐糖能異常に関与する各種疾患の予防及び／または治療に用いられる臨床応用可能なヒトキマーゼ活性阻害物質であることが明らかとなった。

【0176】

〔実施例 2〕

錠剤の製造

1 錠が次の組成からなる錠剤を製造した。

| | |
|---------------|--------|
| 化合物（化合物番号 33） | 5 mg |
| 乳糖 | 230 mg |
| じゃがいもデンプン | 80 mg |
| ポリビニルピロリドン | 11 mg |

ステアリン酸マグネシウム

5 m g

【 0 1 7 7 】

化合物番号 3 3 の化合物、乳糖、及びジャガイモデンプンを混合し、これをポリビニルピロリドンの 2 0 % エタノール溶液で均等に湿潤させ、2 0 メッシュのふるいを通し、4 5 ℃ で乾燥させ、再度 1 5 メッシュを通した。こうして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和して錠剤に圧縮した。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】本発明の目的は、キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常が関与する疾患の予防剤及び／又は治療剤あるいは耐糖能異常改善剤を提供することである。

【解決手段】本発明は、キマーゼ阻害剤を有効成分とする耐糖能異常が関与する疾患の予防剤及び／又は治療剤あるいは耐糖能異常改善剤である。また本発明は、前記耐糖能異常が関与する疾患が、糖尿病及び／又は糖尿病合併症である予防剤及び／又は治療剤であって、前記糖尿病合併症が、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性末梢神経障害、高インスリン血症、インスリン抵抗性症候群、動脈硬化症、心臓急性冠症候群、閉塞性動脈硬化症、血管炎、脳梗塞、高血圧症、腎症、腎炎、腎動脈瘤、腎梗塞、肥満症である予防剤及び／又は治療剤である。

【選択図】なし

【書類名】 出願人名義変更届（一般承継）
【整理番号】 298639C
【提出日】 平成16年 4月19日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2003-298639
【承継人】
【識別番号】 503369495
【氏名又は名称】 帝人ファーマ株式会社
【承継人代理人】
【識別番号】 100099678
【弁理士】
【氏名又は名称】 三原 秀子
【提出物件の目録】
【物件名】 登記簿謄本 1
【援用の表示】 特願 2 0 0 3 - 0 2 3 3 6 5 の「出願人名義変更届」（一般承継）に添付のものを援用する。
【物件名】 会社分割承継証明書 1
【援用の表示】 特願 2 0 0 3 - 1 3 5 5 6 7 の「出願人名義変更届」（一般承継）に添付のものを援用する。
【包括委任状番号】 0400298

特願 2003-298639

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003001]

| | |
|----------|---------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月28日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 |
| 氏 名 | 帝人株式会社 |

特願 2 0 0 3 - 2 9 8 6 3 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 3 3 6 9 4 9 5]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区内幸町二丁目 1 番 1 号

氏 名

帝人ファーマ株式会社